

ANNALES DE L'INSTITUT PASTEUR

(JOURNAL DE MICROBIOLOGIE)

FONDÉES SOUS LE PATRONAGE DE **M. PASTEUR**

ET PUBLIÉES

PAR

M. E. DUCLAUX

COMITÉ DE RÉDACTION :

MM. D^r CALMETTE (A.), directeur de l'Institut Pasteur de Lille ;
CHAMBERLAND, sous-directeur de l'Institut Pasteur ;
D^r CHANTEMESSE, professeur à la Faculté de médecine ;
D^r GRANCHER, professeur à la Faculté de médecine ;
D^r LAVERAN, membre de l'Institut de France ;
METCHNIKOFF, sous-directeur de l'Institut Pasteur ;
D^r ROUX, directeur de l'Institut Pasteur ;
D^r VAILLARD, membre de l'Académie de médecine.

TOME DIX-HUITIÈME

1904

AVEC NEUF PLANCHES

PARIS

MASSON ET C^{ie}, ÉDITEURS

LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

120, BOULEVARD SAINT-GERMAIN

QR

1

A475

v.18

1904

PER

ANNALES
DE
L'INSTITUT PASTEUR

Etudes expérimentales sur la Syphilis

PAR

EL. METCHNIKOFF ET EM. ROUX.

DEUXIÈME MÉMOIRE.

Il a été démontré dans notre premier mémoire (ces *Annales*, 1903, p. 809), que le chimpanzé est sensible au virus syphilitique, qui produit chez cette espèce de singe anthropoïde des accidents primaires et secondaires tout à fait comparables à ceux de l'homme. Tout récemment M. *Lassar*¹, de Berlin, a confirmé ce fait, en reproduisant la syphilis chez un chimpanzé mâle. Après avoir inoculé, à plusieurs endroits de la face et aux oreilles, du virus syphilitique provenant d'un chancre induré du bras, non traité, il a observé l'apparition d'accidents primaires et secondaires. 14 jours après l'inoculation, le chimpanzé présentait plusieurs chancres indurés aux points d'introduction du virus. Quelque temps après, sur plusieurs endroits du corps et, notamment, sur les faces palmaires et plantaires, apparurent des papules syphilitiques caractéristiques.

Cette expérience de M. *Lassar* et les deux que nous avons publiées, montrent que sur trois chimpanzés inoculés de syphilis, tous ont été pris d'accidents comparables à ceux de l'homme. Le doute n'est donc plus possible : le chimpanzé est une espèce animale qui prend la syphilis et qui par conséquent peut être d'une grande utilité pour l'étude de cette maladie. Le problème si patiemment recherché de la syphilis expérimentale, doit donc être considéré comme résolu.

1. *Berliner klin. Wochenschr.* 1903, n^o 52, p. 1189.

Jusqu'à quel point les syphiligraphes tiennent à avoir un animal sensible à la syphilis, c'est ce qui résulte du dernier travail de M. A. Neisser¹, exécuté en collaboration avec M. Veiel. Après avoir tenté, sans succès, de suspendre l'immunité naturelle des porcs au moyen de la phloridzine ou de l'alcool², Neisser et Veiel ont essayé de donner la syphilis à des porcs et à un singe, traités par des sérums anticytasiques (ou anticomplémentaires). Le point de départ de leurs expériences est le fait établi par Wassermann, à savoir que des cobayes, traités par ces sérums et inoculés avec des bacilles typhiques, succombaient à une infection généralisée, tandis que les animaux témoins, c'est-à-dire traités avec du sérum normal, résistaient aux mêmes doses de virus.

Entre la maladie expérimentale, provoquée par l'injection de bacilles typhiques à des cobayes, et la syphilis, il y a cependant cette grande différence que l'incubation est beaucoup plus longue dans le dernier cas. Tandis que la syphilis ne se déclare que quelques semaines après l'infection, la septicémie typhique des cobayes évolue en moins de 24 heures. Il était donc à prévoir que l'introduction de ces sérums anticytasiques ne pouvait en rien affaiblir la résistance de l'organisme. Loin de là, l'animal réfractaire, habitué à l'action de sérums, verrait plutôt son immunité renforcée. Aussi, dans les expériences de Neisser et Veiel, les porcs et le singe (*Macacus pileatus*) n'ont manifesté aucun symptôme syphilitique, malgré l'introduction dans leur corps de très grandes quantités de virus.

Le résultat négatif de l'inoculation de la syphilis à un singe, enregistré par Neisser et Veiel, vient s'ajouter à un grand nombre d'autres tentatives infructueuses. Dans nos propres expériences, sur 9 macaques inoculés superficiellement par scarification avec du virus syphilitique provenant de chancres indurés, 4 seulement ont manifesté quelques accidents passagers. Deux *Macacus sinicus* ont présenté des lésions légères, comparables à celles décrites par Ch. Nicolle (ces *Annales*, 1903, p. 636). Chez un de ces animaux, l'arcade sourcilière inoculée est devenue le siège d'une lésion superficielle et typique; sur la lèvre supérieure, inoculée avec le même virus, ont

1. *Deutsche medic. Wochenschr.* 1904, n° 1, p. 22.

2. *Archiv f. Dermatologie u. Syphilis.* 1902, t. LIX.

MASSON ET C^{IE}, ÉDITEURS
LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
120, Boulevard Saint-Germain, Paris (6^e)

Pr. n° 367.

Vient de paraître

Traité ♣ ♣ ♣ ♣ ♣ ♣ ♣ ♣ ♣ ♣ ♣ ♣ ♣ ♣
d'Anatomie pathologique
♣ ♣ ♣ ♣ ♣ ♣ ♣ ♣ ♣ ♣ ♣ ♣ ♣ générale

PAR

Raymond Tripier

PROFESSEUR A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE LYON



1 volume grand in-8° de XII-1015 pages,

avec 239 figures en noir et en couleurs : 25 fr.



Ce n'est pas en France qu'il est nécessaire de démontrer l'utilité de l'anatomie pathologique, car chacun sait la part qui revient dans son étude aux médecins de notre pays et les progrès qui en sont résultés pour la Science médicale, depuis que l'on est entré dans cette voie. Aussi les nouveaux règlements concernant les examens de doctorat ont-ils sanctionné l'importance des travaux d'anatomie pathologique en exigeant des candidats des connaissances plus étendues et surtout plus pratiques. C'est que, contrairement à un préjugé encore assez répandu dans le corps médical, il n'y a pas que l'élite des travailleurs, que ceux qui se destinent aux concours pour les Facultés et les Hôpitaux qui

aient avantage à étudier l'anatomie pathologique; en effet, il résulte de cette étude des connaissances qui permettent à ceux qui les possèdent, non seulement de se faire une opinion plus exacte sur la nature des maladies, mais encore d'arriver dans la pratique de la médecine à un diagnostic plus précis et, partant, à des indications qui ont la plus grande valeur et donnent une base plus solide au traitement.

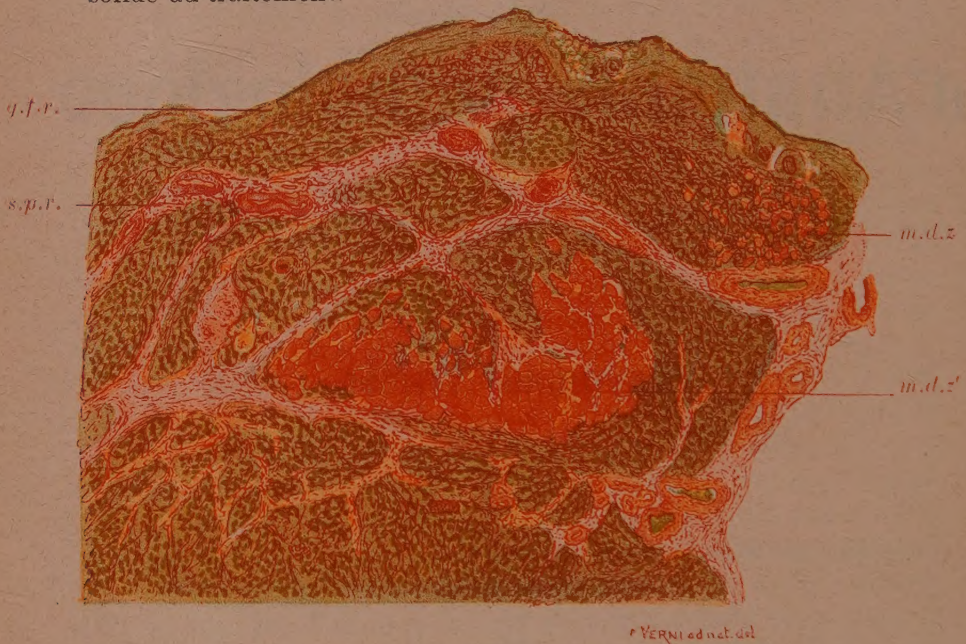


FIG. 19. — Dégénérescence de Zenker sur des muscles sclérosés au voisinage des parties nécrosées.

m.d.z., fibres musculaires en dégénérescence de Zenker avec sclérose. — *m.d.z'*, fibres musculaires en dégénérescence avec sclérose plus accusée. — *s.p.r.*, sclérose périvasculaire; on voit un peu au-dessous une artère complètement oblitérée. — *g.f.r.*, gaine fibreuse épaissie et rétractée.

C'est en s'inspirant du désir d'être utile à la fois aux élèves qui doivent nécessairement étudier la médecine et subir des épreuves pratiques, ainsi qu'aux candidats à tous les concours, aux médecins et aux chirurgiens, qui ont constamment besoin de s'éclairer des lumières que fournit l'étude des lésions dans les maladies, que l'auteur a écrit un livre d'anatomie pathologique dans les limites d'un volume assez étendu pour traiter à la fois des questions générales et de toutes les affections particulières habituellement

rencontrées, sans se perdre dans des détails infinis et en somme en restant dans les données nécessaires pour atteindre le but qu'il s'est proposé.

Il n'existait jusqu'à présent que des manuels très restreints ou



Fig. 187. — *Epithéliome malpighien du larynx à lobules colloïdes.*

l.e., lobule épithélial. — *n.e.*, néoproduction épithéliale. — *a.c.c.*, amas central dit colloïde analogue aux productions sébacées. — *s.t.*, stroma avec cellules conjonctives offrant un aspect analogue à celui des cellules épithéliales. — *v.*, vaisseau.

très étendus, de telle sorte que le Traité de M. R. Tripier vient prendre une place qui n'était pas occupée et où il pourra ainsi rendre de grands services.

Il s'agit, du reste, d'un livre qui n'est pas une compilation et où l'on trouvera, au contraire, la manifestation d'un esprit critique s'exerçant après avoir acquis une longue expérience. Il résulte aussi des travaux personnels de l'auteur un certain nombre de

notions nouvelles et notamment celles qui concernent les rapports étroits existant entre les productions pathologiques considérées d'une manière générale ou particulière, et les productions normales. Ce qui domine du reste dans cet ouvrage, c'est le souci de l'auteur d'écarter autant que possible les hypothèses pour s'en tenir aux faits positivement observés, en montrant leurs liens étroits avec les états normaux et en cherchant à en tirer des déductions, pour expliquer autant que possible les phénomènes pathologiques. Comme l'auteur l'a dit, il s'est appliqué à faire à la fois œuvre de pathologiste et de clinicien.

De nombreuses figures en noir et en couleurs rendent très facile la compréhension des descriptions histologiques.

A LA MÊME LIBRAIRIE

- La péritonite sous-hépatique d'origine vésiculaire, dans ses rapports avec la colique hépatique, la pérityphlite, la crise appendiculaire, etc.**, par R. TRIPIER, professeur à la Faculté de médecine de Lyon et PAVIOT, professeur agrégé à la Faculté de médecine de Lyon. 1 vol. petit in-8° de l'*Encyclopédie des Aide-Mémoire*, broché 2 fr. 50 — cartonné toile 3 fr.
- Précis d'anatomie pathologique**, par L. BARD, professeur à la Faculté de médecine de Lyon, médecin de l'Hôtel-Dieu. *Deuxième Edition*, revue et augmentée. 1 vol. in-46, de la *Bibliothèque Diamant*, avec 125 figures, cartonné toile, tranches rouges 7 fr. 50
- Archives de médecine expérimentale et d'anatomie pathologique**, fondées par J. M. CHARCOT; publiées par les professeurs GRANCHER, JOFFROY, LÉPINE. — Secrétaires de la rédaction: R. WURTZ et Ch. ACHARD — Paraissent tous les deux mois et forment chaque année un volume grand in-8° avec planches noires et en couleurs. Abonnement annuel: Paris 24 fr. — Départements 25 fr. Union postale 26 fr.
- Archives d'Anatomie microscopique**, fondées par BALBIANI et RANVIER; publiées par RANVIER et HENNEGUY, professeurs au collège de France. Forment, par an, 4 fascicules d'environ 150 pages, avec nombreuses planches en noir et en couleurs. Abonnement annuel: France et Etranger 50 fr.
- Précis d'Histologie**, par MATHIAS DUVAL, professeur à la Faculté de médecine de Paris, membre de l'Académie de médecine. *Deuxième Edition revue et augmentée*. 1 vol. grand in-8° avec 427 figures dans le texte. 18 fr.
- Planches murales destinées à l'enseignement de l'Hématologie et de la Cytologie**, publiées sous la direction de L. LANDOUZY, professeur de clinique médicale à la Faculté de médecine de Paris et M. LABBÉ, chef de laboratoire à la clinique de l'hôpital Laënnec. La collection comprend 15 planches en plusieurs couleurs, du format 80×62 centimètres, tirées sur papier toile très fort et munies d'œillets. La collection est accompagnée d'un *texte explicatif rédigé en trois langues* (français, allemand, anglais) — Prix de la collection, en un carton spécial 60 francs (*Port en plus*).

apparu deux petites papules très caractéristiques. Développées sous forme de deux taches rouges, du diamètre d'une gosse tête d'épingle, ces papules ont montré à leur centre des petites squames. Les accidents primaires guérissent en peu de temps et ne furent suivis d'aucun accident secondaire.

Deux *Macacus cynomolgus* ont manifesté également des accidents très légers de nature syphilitique. Une femelle, inoculée à la lèvre supérieure et à l'arcade sourcilière gauche, avec du virus provenant d'un chancre induré récent et n'ayant subi aucun traitement, a présenté 27 jours plus tard une lésion superficielle. Il s'est formé sur l'arcade sourcilière inoculée une série de points hyperémiés qui se sont réunis en un bourrelet tuméfié, dont le centre s'est bientôt couvert d'une croûte très mince. Cet état n'a duré que peu de temps. Déjà le 4^e jour la lésion est devenue plus pâle et moins enflée, et la guérison définitive s'est faite bientôt après. La lèvre inoculée n'a présenté aucun symptôme morbide; les ganglions lymphatiques n'ont manifesté aucune hypertrophie, et pendant tout le temps de l'expérience (63 jours), il n'a été observé aucun accident secondaire.

Un second *Macacus cynomolgus*, inoculé à l'arcade sourcilière gauche et à la verge avec du virus d'un chancre induré d'homme, a présenté, 28 jours après, quatre petites taches rouges non confluentes au-dessus de l'œil gauche. Le lendemain ces lésions se sont accentuées et ont laissé apercevoir une petite squame centrale; mais, 8 jours après, la guérison a été presque complète. La verge et les ganglions lymphatiques se sont montrés indemnes de toute lésion. Dans ce cas, il n'a pas été non plus observé d'accidents secondaires.

Un troisième *M. cynomolgus*, ainsi que trois *M. sinicus* et un maimon (*M. nemestrinus*), inoculés par scarification avec du virus syphilitique, se sont montrés absolument réfractaires. De même, un *M. sinicus*, inoculé sous la peau de la cuisse avec du virus de chancre induré, et deux *M. cynomolgus*, inoculés au même endroit avec du sang de deux personnes syphilitiques, sang pris au moment de l'éruption roséolique, n'ont présenté aucun symptôme morbide, sauf une légère adénopathie chez un *M. cynomolgus*.

Somme toute, sur 12 expériences faites sur des maca-

ques, 4 seulement ont donné quelques lésions insignifiantes. Le peu d'importance des lésions syphilitiques, leur courte durée, et l'absence d'accidents secondaires ont fait supposer que les macaques sont capables d'atténuer le virus de la syphilis. Pour résoudre cette question, il a fallu reporter ce virus, après son passage par l'organisme du macaque, sur un être sensible à la syphilis. Comme tel, nous avons pris le chimpanzé, dont la réceptivité est déjà suffisamment démontrée.

Aussitôt après l'apparition de l'accident primaire à l'arcade sourcilière du premier *M. sinicus* mentionné dans ce mémoire, nous avons prélevé un peu de sérosité, nous l'avons inoculée au clitoris et au prépuce clitoridien d'un jeune chimpanzé femelle, qui nous avait été envoyé directement du Congo français. L'inoculation a été pratiquée avec le scarificateur *Vidal*, et n'a provoqué que des érosions tout à fait superficielles, qui guérirent les jours suivants sans laisser de traces.

Après une période pendant laquelle les parties inoculées ne présentaient rien d'anormal, le 15^e jour après l'introduction du virus, le prépuce clitoridien est devenu hyperémié, avec quelques taches plus rouges que l'entourage. Du côté gauche du prépuce il s'est développé, au milieu d'une petite tache rouge, une toute petite squame. Du côté droit nous avons trouvé une autre tache rouge, comme une tache de roséole, montrant dans sa partie centrale une érosion superficielle de la grosseur d'une tête d'épingle. Ces lésions ont présenté une ressemblance frappante avec les taches rondes de la lèvre supérieure du *M. sinicus* que nous avons décrites plus haut.

Déjà, le lendemain, la rougeur du prépuce a beaucoup diminué et les squames centrales sont devenues très sèches, de couleur brun foncé. Le jour suivant, à côté des deux premières lésions en voie de guérison, nous avons remarqué trois autres points rouges, encore plus petits que les premiers.

Cinq jours après la première manifestation syphilitique, les lésions du côté gauche du prépuce clitoridien étaient complètement guéries. La plus grande lésion était aussi en voie de pleine guérison. On n'apercevait qu'une petite squame sèche au milieu de la muqueuse normale. Les jours suivants la guérison a été complète, de sorte que l'accident primaire n'a duré qu'une dizaine de jours.

MASSON ET C^{IE}, ÉDITEURS
LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
120, Boulevard Saint Germain, Paris (6°)

Pr. n° 370.

Vient de paraître

L'Alimentation

et les Régimes

Chez l'Homme sain et chez les malades

PAR

Armand GAUTIER

MEMBRE DE L'INSTITUT ET DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
PROFESSEUR A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS


1 volume in-8° avec figures 10 francs

INTRODUCTION DE L'AUTEUR :

En réparant sans cesse l'usure des organes, l'alimentation en modifie peu à peu la substance et le fonctionnement. Rien ne saurait donc être plus important que de s'alimenter régulièrement et rien n'est cependant plus difficile ni plus méconnu. Sur l'une des conditions essentielles dont dépend la résistance individuelle, la santé de la famille, l'amélioration des constitutions et des races, on vit de traditions et de sentiments dès qu'il s'agit de l'espèce humaine. On sait nourrir rationnellement un bœuf, une vache, un cheval, un mouton et leur faire produire le maximum de viande, de lait, de travail ou de laine; on sait moins bien nourrir un homme. Suivant les époques, les peuples, les idées régnantes, l'alimentation a varié; elle varie beaucoup encore, et sur le sujet si grave et si complexe de la réparation journalière des instru-

ments de la vie, sans apports inutiles ni déficits, chacun se décide empiriquement ou d'après des thèses préconçues : les uns croyant voir dans la chair musculaire la principale source de la vigueur physique et de l'énergie volontaire, la veulent surabondante. D'autres affirment que nous mangeons déjà trop de viande, qu'elle charge le foie et le sang de toxines et de déchets azotés, et qu'elle doit être, au contraire, beaucoup réduite. D'autres prônent le régime végétarien ; il suffit à tous nos besoins et nous expose le moins possible à la maladie. Beaucoup de médecins interdisent aujourd'hui les liqueurs fermentées, le vin, la bière, qu'ils déclarent tout au moins inutiles, sinon toxiques ; d'autres y voient des excitants et même des aliments précieux. Tel prescrit les mets épicés et salés, et tel autre les proscriit. Hier, il était recommandé de boire le moins possible en mangeant ; aujourd'hui il faut laver le sang par les boissons aqueuses abondantes qui emportent toutes les toxines et tous les résidus.

Cependant l'alimentation fait son œuvre : irrationnelle, elle laisse tous les jours un déficit, ou bien elle apporte, au contraire, un excès fâcheux de graisse, de chair, de sels minéraux, etc., et de ce régime inconsideré, les effets s'accumulant au sein des plasmas nutritifs peu à peu modifiés, les cellules et les organes subissent une lente déchéance, la santé s'affaiblit, la constitution morbide s'accroît, la sénilité s'établit, la maladie survient.

Il importe donc beaucoup que l'homme sache se nourrir normalement et garder sa jeunesse et sa santé quand il en est encore temps. Il faut aussi que le médecin lui applique le régime alimentaire le plus efficace s'il tombe malade. Ce sont les règles qui répondent à ces besoins fondamentaux que j'essaie d'exposer dans cet ouvrage.

Il est divisé en trois parties :

Dans la *première*, je développe les principes généraux de l'alimentation normale chez l'homme sain.

Dans la *seconde*, je fais connaître la nature et les applications de chacune des substances alimentaires.

Dans la *troisième*, j'étudie la variation des régimes suivant les individus, les races, les climats, les âges chez l'homme en santé ou chez les malades.

Les lois de la diététique alimentaire ont une triple origine : la *tradition* lorsqu'elle a résisté au temps et aux théories ; la *connaissance physiologique* du fonctionnement normal des organes ; la *statistique chimique* de leur composition et de leurs dépenses. Ces trois ordres de considérations doivent s'appuyer et s'expliquer l'un l'autre, et seules sont valables, pour établir les règles de l'alimentation, celles qui découlent simultanément de ces trois sources de nos connaissances et qui les satisfont.

Je me suis efforcé de conformer mes conclusions à ces principes.

A mesure que j'ai réfléchi au sujet que je traite dans cet ouvrage, je suis resté plus convaincu qu'un long empirisme a introduit peu à peu dans nos usages alimentaires de fâcheuses habitudes. Il m'a paru que les divers états diathésiques qu'on est convenu d'attribuer vaguement à des tempéraments délicats, à des constitutions vicieuses, tiennent le plus souvent à des modes défectueux, individuels ou héréditaires, de se nourrir. L'arthritisme, la goutte, les états migraineux ou névralgiques, la neurasthénie, les dyspepsies, les gastralgies, les entérites, le rachitisme, l'artériosclérose, certaines maladies de la peau, les dégénérescences physiques et intellectuelles qu'amène l'alcoolisme, et d'une façon indirecte beaucoup d'affections du cœur, du foie et des reins, enfin quelques formes de diabète lui-même, se rattachant immédiatement ou médiatement à des habitudes d'alimentation exagérée ou irrationnelle, et peuvent se modifier ou disparaître avec elles.

A un autre point de vue, je pense qu'il était bon que les problèmes nombreux et délicats qui se rattachent à l'étude de l'alimentation, soit des valides, soit des malades, fussent examinés par un biologiste, à la lumière si pénétrante et si précise que nos connaissances chimiques modernes projettent sur ces importantes questions.

TABLE DES MATIÈRES

Première partie : Principes statistiques de l'alimentation humaine :

I. L'alimentation, son rôle; mécanisme de l'assimilation; les régimes. — II. Les aliments sont empruntés aux trois règnes; type d'alimentation moyenne. — III. Proportion des principes organiques fondamentaux dans l'alimentation normale; nécessité de leur association. — IV. Matériaux salins nécessaires; principes accessoires, inutiles ou nuisibles. — V. Digestibilité; coefficient d'utilisation des aliments; assimilation des principes alimentaires. — VI. Dépense énergétique de l'homme au repos; réalisation de l'énergie fournie par les aliments; énergie répondant à la ration alimentaire moyenne. — VII. Equivalents isodynames; rations isodynames; suppléance mutuelle des divers principes alimentaires; minimum d'albuminoïdes nécessaires. — VIII. Ration de travail comparée à celle d'entretien; rendement de la machine humaine en travail mécanique. — *Seconde partie : Les aliments :* IX. Richesse des aliments usuels en principes nutritifs; classification des aliments. — X. Viande; sa consommation; chair des mammifères comestibles. — XI. Formes sous lesquelles on consomme les viandes. — XII. Viandes conservées. — XIII. Viandes des mammifères sauvages, des oiseaux, des poissons. — XIV. Le lait. — XV. Dérivés du lait : crème, fromages. — XVI. Œufs et laitances. — XVII. Aliments d'origine végétale : céréales — XVIII. Le pain. — XIX. Les légumes. XX. Champignons. — XXI. Fruits. — XXII. Café, thé, cacao, etc. — XXIII. Les

boissons fermentées : l'alcool, le vin. — XXIV. Le cidre, le poiré, la bière. — XXV. Eaux-de-vie et liqueurs alcooliques; l'alcoolisme. — XXVI. Condiments. — XXVII. Aliments inorganiques. — XXVIII. L'eau potable. — XXIX. Eaux potables des diverses origines. — XXX. Maladies attribuables aux eaux; conservation et purification des eaux potables. — XXXI. Préparation rationnelle des aliments; distribution et composition des repas; adjuvants de la digestion. — *Troisième partie : Les Régimes* : XXXII. Les divers régimes alimentaires; leur action sur les individus, les races, les aptitudes. Variations nécessitées par le climat, les saisons, etc. — XXXIII. Appropriation du régime à l'âge et aux fonctions de l'individu; idiosyncrasies. — XXXIV. Régimes insuffisants, excessifs; suralimentation. — XXXV. Régimes exclusifs, régimes végétarien, lacté, carné. — XXXVI. Régimes dans les maladies en général; régimes de l'obésité, de l'arthritisme, de la gravelle, de la goutte. — XXXVII. Régime des dyspepsies; fonctionnement anormal de l'intestin. — XXXVIII. Régimes dans les maladies du foie et du pancréas; diabète sucré; azoturie et phosphaturie. — XXXIX. Régimes dans les néphrites, les maladies des voies urinaires, l'urémie. — XL. Régimes dans les maladies chroniques du cœur et des vaisseaux. Maladies pulmonaires. — XLI. Régimes dans l'anémie, la chlorose, la scrofule, le rachitisme, l'ostéomalacie, les maladies de peau, la syphilis, les cachexies. — XLII. Régime dans les affections nerveuses. — XLIII. Maladies aiguës fibriles; règles relatives au régime des fiévreux en général. — XLIV. Régime dans les diverses affections fébriles. — XLV. Régime des convalescents, des opérés; déminéralisation et reminéralisation de l'organisme. — XLVI. Alimentation dans les hôpitaux, hospices et prisons. — XLVII. Alimentation par les voies détournées : sonde stomacale, lavements nutritifs, injections hypodermiques, etc. — XLVIII. Méthodes pour étudier les effets sur l'économie des régimes et des médications diverses.

DU MÊME AUTEUR

Cours de Chimie minérale et organique. *Deuxième Edition*, revue et mise au courant des travaux les plus récents. 2 vol. gr. in-8° avec figures :

I. *Chimie minérale*. 1 vol. gr. in-8° avec 244 figures dans le texte. . . . 16 fr.

II. *Chimie organique*. 1 vol. gr. in-8°, avec 72 figures dans le texte . . . 16 fr.

Leçons de Chimie biologique normale et pathologique. *Deuxième Edition*, publiée avec la collaboration de M. ARTHUS, professeur de physiologie à l'Université de Fribourg (Suisse). 1 vol. in-8° avec 110 figures 48 fr.

La Chimie de la cellule vivante. *Deuxième Edition*. 1 vol. petit in-8° de l'« Encyclopédie des Aide-Mémoire ». Broché, 2 fr. 50; cartonné toile. 3 fr.

Chimie appliquée à la physiologie, à la pathologie, à l'hygiène. 2 vol. in-8°, avec figures dans le texte 48 fr.

Emplois thérapeutiques de l'acide cacodylique et de ses dérivés. 1 brochure in-8° 1 fr. 50

La médication par l'arsenic latent. 1 brochure in-8° 1 fr. 50

Cent vingt exercices de chimie pratique, décrits d'après les textes originaux et les notes de laboratoire et choisis pour former les chimistes, par le professeur GAUTIER et J. ALBAHARY, doct. phil. des laboratoires de E. FISCHER et A. GAUTIER. 1 vol. in-16, avec figures, cartonné toile 3 fr.

Il est à remarquer que les petites lésions, provoquées par le virus du macaque, n'ont donné lieu à aucune induration du tissu.

Après la guérison définitive des lésions que nous venons de décrire, soit 30 jours après la première inoculation, nous avons soumis notre chimpanzé à une nouvelle expérience. Nous lui avons inoculé par scarification, au prépuce clitoridien, du liquide clair, recueilli sur un chancre syphilitique. Le malade fournisseur du virus était atteint depuis huit jours de chancre induré de la verge, et présentait des paquets ganglionnaires indolores aux deux aines. Les ganglions du côté gauche, correspondant au chancre, étaient plus volumineux que ceux du côté opposé. Le malade n'avait subi aucun traitement ni local ni général.

Ne voulant pas soumettre à cette inoculation d'épreuve uniquement le prépuce clitoridien, siège de l'accident provoqué par le virus du macaque, nous avons introduit du liquide, prélevé sur le même malade, à la cuisse gauche du chimpanzé. Nous avons choisi cet endroit, car il s'est montré sensible chez le second chimpanzé décrit dans notre premier mémoire. L'inoculation a été faite après scarification superficielle de la peau.

Les lésions insignifiantes provoquées par le scarificateur guérirent au bout de peu de temps et ne furent suivies d'aucune manifestation syphilitique locale. Mais environ 8 jours après l'inoculation du virus humain, le chimpanzé a manifesté une adénopathie généralisée. Aux deux aines les ganglions — indolores — étaient faciles à percevoir; aux aisselles ils étaient moins marqués. En outre on pouvait distinguer le ganglion cervical postérieur, sous forme d'un corps rond, de la grosseur d'un petit pois et entièrement mobile.

Depuis 93 jours écoulés après l'inoculation de virus de macaque, notre chimpanzé ne présente aucun accident secondaire ni à la peau ni aux muqueuses. Depuis 63 jours écoulés après l'introduction du virus humain, l'animal n'a manifesté aucun accident attribuable à cette inoculation. On est donc en droit de conclure que la première inoculation avec du virus de macaque a donné au chimpanzé une immunité vis-à-vis du virus syphilitique. Il est impossible d'attribuer l'absence d'accidents syphilitiques chez notre anthropoïde à une immunité naturelle, car la première inoculation a été suivie de lésions, légères,

il est vrai, mais pourtant bien caractéristiques. D'un autre côté, il n'est pas possible non plus de croire à l'innocuité du virus humain inoculé au chimpanzé à titre d'épreuve. Le même virus a été en même temps inoculé à un *M. cynomolgus* neuf, qui devait servir de témoin, et aussi au *M. sinicus* qui a déjà eu un accident primaire à l'arcade sourcilière gauche et à la lèvre supérieure. Le macaque témoin a présenté, 27 jours après l'inoculation, une lésion primaire à l'arcade sourcilière, lésion que nous avons déjà décrite plus haut. Par contre le *M. sinicus* n'a manifesté aucun symptôme, ce qui prouve que la première inoculation de la syphilis, suivie d'accident primaire, a conféré l'immunité vis-à-vis de la nouvelle inoculation du virus.

Nos expériences, quoique encore peu nombreuses, suffisent déjà à démontrer la possibilité d'obtenir une atténuation du virus syphilitique par passage à travers le macaque, et de produire une immunité artificielle à l'aide du virus atténué.

Ces données doivent être encore confirmées plusieurs fois, et leur étude doit encore être approfondie, avant que l'on puisse songer à en faire une application.

Comme le virus du macaque, quoique atténué, a cependant produit de l'adénopathie généralisée chez notre chimpanzé, il serait utile de rechercher un virus encore plus faible. Peut-être le *M. cynomolgus*, plus résistant que *M. sinicus*, sera-t-il capable de le procurer. La famille des singes fournira sans doute, toute une gamme de virulences variées de virus syphilitique, car elle renferme des espèces de réceptivités différentes, depuis les anthropoïdes, dont la sensibilité se rapproche de celle des races humaines inférieures, jusqu'aux mandrills et aux maimons qui accusent une résistance naturelle complète.

D'un autre côté, il y a lieu de chercher des vaccins non vivants, obtenus avec du virus syphilitique soumis à l'influence des agents physiques et chimiques variés. Ces recherches demandent beaucoup de temps et de précautions : elles sont en voie d'exécution, mais sont encore loin de donner des résultats définitifs.

LES TEIGNES CRYPTOAMQUES ET LES RAYONS X.

PAR R. SABOURAUD

AVEC LA COLLABORATION TECHNIQUE DE H. NOIRE.

I

COMMENT SE POSE LE PROBLÈME DU TRAITEMENT DES TEIGNES CRYPTOGAMQUES

Il y a quelques années, le problème de la guérison des teignes cryptogamiques se posait ainsi : Tous les antiseptiques *in vitro* tuent tous les cryptogames parasites des cheveux, mais aucun antiseptique ne pénètre dans le follicule pileaire à plus de 1 millimètre de profondeur. Or, le cheveu de l'enfant a 4 millimètres d'implantation dans la peau, et les parasites des teignes habitent sa racine jusqu'à son renflement terminal ou bulbe.

À côté des teignes tondantes, il y a bien la teigne faveuse, dans laquelle le parasite placé de même est pareillement inaccessible à l'antiseptie, et pourtant, dans cette maladie, l'épilation répétée du cheveu parvient à réaliser une stérilisation discontinue de sa partie radiculaire. On guérit cette maladie par cinq ou six épilations répétées à un mois d'intervalle.

Mais ce procédé, utilisable dans la teigne faveuse *parce que le cheveu favique reste solide*, est impraticable dans la teigne tondante, *parce que le cheveu malade est devenu cassant*. On ne l'épile pas entier. Il casse en son point le plus malade. Sa racine garde des spores à foison. Le cheveu continue à pousser, mais le parasite continue à s'y développer au fur et à mesure de sa formation.

Ce n'est pas le lieu de s'étendre sur toutes les preuves qu'on peut donner de l'impénétrabilité du follicule pileaire de l'homme aux antiseptiques; déjà, il y a sept ans, je pouvais écrire :

« Non seulement aucun traitement connu n'est curateur des teignes tondantes, mais je me crois même autorisé à prévoir qu'aucun traitement antiseptique quelconque ne parviendra dans l'avenir au but cherché. Car si l'on peut varier la nature chimique des antiseptiques, cela change à peine leur pouvoir physique de pénétration. Ils seront solides, liquides ou gazeux, et se heurteront toujours au même obstacle mécanique, qu'aucun des agents employés, quelle que soit sa nature, n'a pu franchir à

bien loin près : *La racine du cheveu est inaccessible aux antiseptiques externes*¹.

Dès lors, la solution du problème ne pouvait être fournie que par un agent capable de suspendre quelque temps la fonction de la papille qui crée le cheveu.

C'est dans ce but que j'étudiai pendant deux ans une toxine microbienne capable de déterminer autour de son point d'inoculation une aire alopecique passagère, et de faire tomber, entier, spontanément, le poil des teignes qu'on ne peut épiler, parce qu'il est fragile.

Cette toxine ne put être utilisée sur l'homme, parce que les aires de dépilation qu'elle provoque se produisent n'importe où dans la fourrure de l'animal, et non pas au point d'inoculation.

Toujours dans la même direction d'idées, j'essayai le pouvoir dépilant bien connu de l'acétate de thallium. Dix-neuf jours après l'application pendant 6 heures, sur les plaques de teigne, d'une pommade contenant de l'acétate de thallium au 1/3, les cheveux sains et malades de toute la tête tombaient spontanément; j'eus ainsi cinq enfants guéris de teigne tondante en deux mois; les cheveux repoussant tous sains, six à sept semaines après leur chute.

Mais l'intoxication possible se traduisant par de l'albumine, de la gingivite avec sialorrhée, et même des hémorragies sous-cutanées, rendait le remède pire que le mal.

Ces essais furent abandonnés comme les premiers; c'est la radiothérapie qui devait fournir la solution du problème.

II

PREMIERS, ESSAIS DE RADIOTHÉRAPIE DES TEIGNES

Il est, je crois, impossible de dire quelle part d'invention revient à chacun des auteurs qui ont documenté la question.

En 1896, un an après la découverte de Röntgen, Freund essayait déjà le traitement radiothérapique des teignes comme celui de toutes les dermatoses, indistinctement. En 1900, Schiff affirmait déjà au Congrès de Paris que la radiothérapie était sans conteste le traitement d'avenir de la teigne tondante et

1. SABOURAUD, Étude clinique et expérimentale sur les origines de la pelade. *Annales de Dermatologie*, 1896, p. 1 et 2 du tirage à part.

du favus. Depuis lors, en Angleterre, en Amérique, en Allemagne, nombre d'essais partiels furent tentés.

A Paris, je citerai en première ligne les essais de MM. Oudin et Barthélémy, puis ceux de Gastou, Vieira et Nicoulau, ceux de Brocq, Bisserié et Belot.

Pour les résumer brièvement, on peut dire que tous les auteurs qui ont appliqué les rayons X au traitement des teignes ont eu des cas de guérison partielle ou totale par dépilation.

Mais l'absence d'instruments de mesure des radiations employées, et les accidents qui en ont été la conséquence, ont rendu les premiers expérimentateurs fort timorés, et de même beaucoup de ceux qui les ont suivis. De là, pour la plupart, un nombre interminable de séances d'application (on a dit 40 pour un seul cas), et cela seul rendait la radiothérapie des teignes sans valeur pratique.

Schiff le premier avait osé des séances d'une 1/2 heure. Bisserié et Belot, lorsqu'ils voulurent bien mettre à notre disposition, avec une entière obligeance, leur expérience acquise et leur documentation, croyaient des séances de 25 minutes nécessaires et suffisantes pour produire la dépilation et, par suite, la guérison d'une plaque de teigne.

En résumé, il restait et reste encore nécessaire qu'on fixe de plus en plus précisément les règles expérimentales du traitement radioradiothérapique des teignes. Et nous l'avons pu mieux que d'autres, à cause du grand nombre d'enfants teigneux confiés à nos soins.

En dehors du concours des hommes de pratique, les hommes d'étude, savants et techniciens, ont apporté au sujet une contribution bien plus importante encore et bien plus générale. Nous allons voir les améliorations que Kienböck, Holzknecht, Beclère, Destot, Williams, Villars, Drault, Muller, etc., apportèrent à l'appareil premier de Röntgen, et les perfectionnements dont ils dotèrent l'œuvre commune. Une telle œuvre à sa naissance est améliorée par toutes mains, même anonymes.

III

DISPOSITION DE L'APPAREIL

Les accidents qui ont signalé les premières applications thérapeutiques des rayons X ne sont presque plus possibles

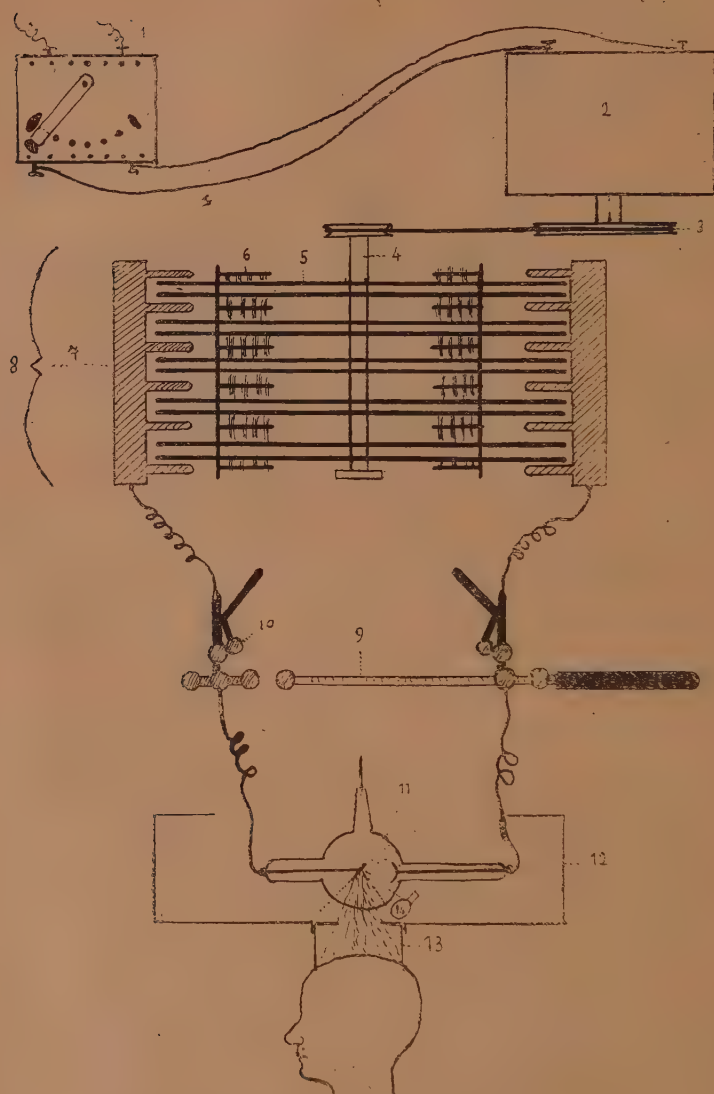


FIG. 1. — *Géométrel de l'appareil radiothérapique.*

1. — Rhéostat placé au niveau de la prise du courant sur le secteur de la ville.
2. — Dynamo correspondant à $\frac{3}{4}$ de cheval-vapeur.
3. — Sa poulie de transmission.
4. — Arbre de couche de la machine statique.
5. — Un des dix plateaux de la machine statique.
6. — Balais.

7. — Collecteur.

8. — Ensemble de la machine statique à 10 plateaux.

9. — Spintermètre de Bécclère disposé en court-circuit.

10. — Excitateur à boule de Destot pour augmenter la résistance de l'ampoule.

11. — Ampoule de Crookes-Villars.

12. — Chape métallique enfermant l'ampoule.

13. — Cylindre métallique porte-diaphragme, mobile.

(Le dessin ne peut montrer la disposition du radiochromomètre de Benoist, placé en 14 et dont on voit mieux la disposition dans la fig. 3.)

aujourd'hui, grâce à l'emploi des nombreux dispositifs d'invention récente qui permettent de surveiller et de contrôler le fonctionnement de l'appareil pendant sa marche.

Mais étant donnés ces accidents, il est nécessaire d'indiquer le Manuel opératoire qui permet de les éviter. En tous sujets scientifiques, d'ailleurs, les techniques doivent être décrites avec précision.

Voici (fig. 1) un géométral qui schématise fort exactement l'appareil construit par M. Drault, et dont M. Noiré et moi nous sommes servis pour le traitement des teignes.

1. — La force électrique nécessaire pour actionner tout le système est minime, elle correspond à une lampe ordinaire de 10 bougies. La prise de courant sur un secteur électrique est donc banale.

2. — Ce courant actionne une dynamo de $3/4$ de cheval-vapeur (2).

3. — Entre la prise du courant et la dynamo est un rhéostat pour limiter le débit électrique ou éviter les à-coups, s'il venait à s'en produire. On y ajouterait un commutateur, si le courant sur lequel on se branche était alternatif.

4. — La dynamo (2) actionne par une courroie un arbre de couche (4) qui transmet son mouvement aux 10 plateaux (5) de la machine statique (8) dont on voit les balais en 6 et les collecteurs en 7.

5. — De ces collecteurs partent deux fils (\pm) se rendant aux 2 pôles de l'ampoule de Crookes modifiée par Villars (11).

6. — Sur le trajet de ce grand circuit est interposé en court-circuit un excitateur à boule (9) dont la tige mobile est graduée. C'est le *spintermètre de Bécclère*, invention admirable d'utilité et de simplicité. Qu'on en juge.

Si, la machine en marche, les 2 boules du spintermètre étant éloignées de 2 centimètres, l'ampoule de Crookes-Villars

reste allumée, c'est que sa résistance n'équivaut pas à celle des 2 centimètres d'air qui séparent les 2 boules du spintermètre, car si la résistance de l'ampoule augmentait, une étincelle établirait un court circuit entre les deux boules du spintermètre et l'ampoule s'éteindrait.

L'interposition du spintermètre annonce donc à chaque instant que le degré de résistance de l'ampoule ne dépasse pas celui qu'on veut, et que l'expérience a montré utile pour le résultat que l'on cherche.

7. — L'ampoule de Crookes-Villars (fig. 2) est plus résistante à proportion du travail qu'elle a déjà fourni. Dans la langue spéciale au sujet, on dit qu'elle devient *dure*. Elle devient dure parce que son travail raréfie de plus en plus les gaz qu'elle con-

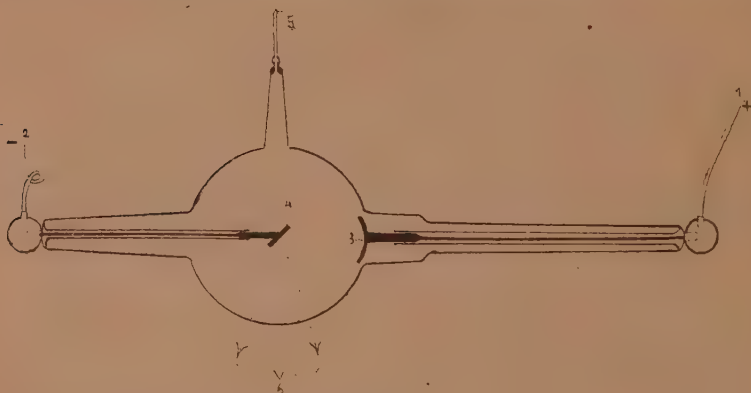


FIG. 2. — Ampoule de Crookes-Villars.

- 1. — Electrode positive.
- 2. — Electrode négative.
- 3. — Cathode.
- 4. — Anti-cathode.
- 5. — Osmo-régulateur de Villars (tube de platine qui, porté au rouge, laisse passer dans l'ampoule l'hydrogène d'un bec Bunsen et diminue la résistance de l'ampoule).
- 6. — Faisceau utilisé des rayons cathodiques.

tient encore, bien qu'on les ait fortement raréfiés en la construisant.

Or une ampoule dure donne des rayons de plus en plus pénétrants. Il faut donc, quand la crépitation de l'étincelle du spintermètre avertit qu'elle devient trop dure, la rendre molle à volonté.

8. — L'*Osmo-régulateur de Villars*. Pour cela Villars a modifié l'ampoule de Crookes par un dispositif des plus ingénieux. Sur une effilure latérale de l'ampoule il a soudé le bout ouvert d'un tube de platine fermé par son autre extrémité, à la façon d'une bougie filtrante.

Quand la résistance de l'ampoule augmente, on chauffe avec un brûleur Bunsen ce cæcum de platine. Il rougit, devient poreux et laisse rentrer dans l'ampoule un peu de l'hydrogène libre de la flamme.

9. — Mais on pourrait rendre ainsi l'ampoule de Crookes beaucoup trop molle et le spintermètre n'en laisserait rien savoir. Or cela est grave, car l'ampoule molle fait des rayons peu pénétrants, excessivement nocifs pour la surface de l'épiderme; c'est ici qu'intervient un autre appareil de mesure : le *radio-chromomètre de Benoist*. Cet appareil a la forme d'un escalier tournant dont les marches sont taillées dans un bloc d'aluminium et dont le giron est occupé par une mince lame d'argent transversale. On conçoit que des rayons X qui traversent quatre marches d'aluminium sont plus pénétrants que ceux qui traversent deux marches ou une seule,

On place cet appareil sur le trajet des rayons X, émis par l'ampoule. Ces rayons produisent un éclaircissement constant de la lame d'argent, et éclairent d'une façon équivalente, l'une des marches, l'un des secteurs d'aluminium. Supposons que c'est maintenant la marche n° 4 de l'escalier, si l'ampoule mollit, l'éclaircissement du secteur 4 baisse et c'est le secteur 3 dont l'éclaircissement devient semblable à celui du centre d'argent de l'appareil. Ainsi donc le radio-chromomètre de Benoist avertit que l'ampoule mollit comme le spintermètre avertit qu'elle devient dure.

10. — Nous savons comment on rend l'ampoule plus molle en chauffant son cæcum de platine, mais comment la durcir ?

Détonateurs de Destot et Williams. On fait agir pour cela un tout petit excitateur à boule annexé le long du courant positif, sur le spintermètre lui-même (10 fig. 1). En écartant légèrement sa manette de sa position de repos, on crée une étincelle continue, une dérivation latérale du courant, une résistance. Et l'ampoule durcit, ce dont le radio-chromomètre rend compte aussitôt.

Ainsi donc, parmi ces dispositifs secondaires, deux sont des appareils de mesure ; le spintermètre avertit quand la résistance

de l'ampoule augmente, le radio-chromomètre avertit aussi quand elle baisse.

Et on remédie instantanément à ces deux inconvénients, en chauffant le cæcum de l'ampoule pour diminuer sa résistance, ou en écartant l'excitateur latéral au fil positif pour l'augmenter.

Ainsi nous savons à tout instant quel est le degré de pénétration des rayons X que produit notre ampoule, et si ce degré change, nous en sommes avertis et nous pouvons ramener ces rayons à ce que nous considérons comme utile au but cherché.

11. — Une seule mesure nous manque maintenant. C'est celle de la *quantité* de rayons X que produit notre machine dans un temps donné. Nous savons à chaque instant leur valeur, leur pénétration, non pas leur nombre.

Pour mesurer cette inconnue, on se sert des *pastilles de Holz knecht*. Elles sont faites d'un mélange de sels alcalins dont les rayons X font lentement virer la coloration. On en place une sur le trajet des rayons émis par l'ampoule, et à la même distance que la peau du malade. Et de temps en temps on examine le degré de virage qu'a subi sa couleur par rapport à une échelle fixe de 12°, chacun de ces degrés appelé conventionnellement par Holz knecht *une unité H*.

Or on sait par expérience que le virage correspondant sur l'échelle à la 5° couleur (5 unités H) est un maximum à ne dépasser qu'à bon escient, au moins en une seule séance¹.

... Si l'on a suivi tout ce qui précède, on comprendra exactement ce que je veux dire par la formule thérapeutique suivante, que 100 cas traités jusqu'à ce jour nous ont permis d'établir.

Pour guérir une plaque de teigne, il faut l'exposer à une distance de 15 centimètres du centre de l'ampoule de Villars, l'ampoule ayant une résistance constante correspondant à la quatrième division du radio-chromomètre de Benoist, jusqu'à ce que la source électrique ait fourni une somme de rayons X correspondant à 4 et demi ou 5 unités H de Holz knecht.

1. Le temps nécessaire à chaque séance est à déterminer pour chaque machine et chaque ampoule dont on se sert. Ce qu'il faut obtenir, c'est, en une séance, une quantité de rayons X équivalant à 4 1/2 unités H de Holz knecht. Telle ampoule donnera cette quantité de rayons X en 20 minutes, telle autre en 60 minutes, etc... Le temps de pose ne peut donc pas être indiqué d'une façon générale. Chaque ampoule dont on se sert est à jaugeur avant qu'on s'en serve. Sa puissance diminue avec son usure progressive, après soixante heures de travail ordinairement.

En agissant ainsi on obtiendra exactement ce qu'on désire. c'est-à-dire la dépilation pure et simple de la région insolée, sans plus, sans complication de brûlures bénignes ou graves d'aucune sorte, en un mot sans accidents¹.

A lire tout ce qui précède, on pourrait croire qu'un appareil aussi complexe est extrêmement difficile à conduire. Pratiquement, c'est le contraire qui est vrai. Toute cette série d'instruments est si docile, si en main, que l'ensemble en est aussi simple à diriger qu'un autoclave. Sous nos yeux, une infirmière une fois dressée y suffit. Il ne lui est pas arrivé, pas plus qu'à nous, de causer le moindre accident.

IV

DISPOSITIFS ANNEXES

Je veux insister encore sur un dernier dispositif nécessaire pour parer aux inconvénients de la diffusion des rayons X.

On sait que toute une hémisphère de l'ampoule émet des rayons actifs. L'opérateur n'est donc à peu près à l'abri de leur action que quand il est placé de l'autre côté de l'ampoule. Il ne verrait ainsi ni son patient, ni son radio-chromomètre.

Or, cet instrument étant ce qu'est le manomètre d'une chaudière ne doit jamais être perdu de vue. Il faut donc entourer l'ampoule d'un manchon de tôle, c'est *la chape* (12 fig. 1 et fig. 3). Elle est percée de trois orifices. De l'un part un tube gradué de longue-vue disposé pour recevoir la pastille de Holzkecht; l'autre est fermé par le radio-chromomètre de Benoist. Sur le troisième, beaucoup plus grand, peut s'adapter toute une série de manchons métalliques d'une longueur calculée pour que leur extrémité périphérique où le patient vient coller sa tête se trouve à 0^m,15 du centre de l'ampoule. Ces manchons varient de diamètre, cela va sans dire, avec la surface qu'on veut traiter.

1. Il est bien entendu que ce résumé succinct simplifie le plus possible le détail du fonctionnement des appareils annexes nommés, et passe sous silence la théorie sur laquelle ils sont basés.

Ainsi toute émission latérale, toute diffusion des rayons X est prévenue. Aucun ne peut atteindre l'opérateur, ni le patient,



Fig. 3. — Dispositif pratique d'application de la méthode.

sauf sur la région malade. J'ajoute que chaque manchon de grand diamètre présente un diaphragme métallique (fig. 1), qui élimine tous les rayons parasites, tous ceux qui ne sont pas des rayons directs, tous ceux enfin qui ne sont pas compris dans un angle d'ouverture de 50°. Car ce cône de rayons partant de l'ampoule

comprend les seuls qui ne nuisent pas à l'épiderme et les seuls qui soient utiles.

Tous ces appareils accessoires de l'ampoule et sa chape métallique portant son manchon, son radio-chromomètre, etc., sont disposés horizontalement et mobiles en tous sens autour d'une tige verticale fixe. Des articulations et des crémaillères permettent de disposer l'ampoule à toute hauteur et le faisceau utile des rayons X dans toute direction (fig. 3).



FIG. 4. — Cheveux sains tombés 20 jours après une séance de radiothérapie du cuir chevelu. Remarquer l'effilure progressive de leur segment inférieur. (45 diamètres.)

V

SUITES OPÉRATOIRES NORMALES. — DÉPILATION. — ÉLIMINATION DES CHEVEUX
MALADES. — REPOUSSE

Un cuir chevelu dont une région a été traitée suivant la formule donnée plus haut ne montre rien d'immédiat. Vers le 7^e jour se produit sur la région insolée un érythème à peine perceptible,

qui disparaît quatre jours plus tard, et est remplacé par une pigmentation si faible qu'il faut la rechercher pour la voir. A partir du quinzième jour, sur toute l'aire du cercle insolé, les cheveux tombent sans aucun effort de traction. En quelques jours,



FIG. 5. — Renaissance du cheveu nouveau au-dessous du cheveu mort en voie d'expulsion (d'après Ranvier).

p, papille du nouveau poil.

i, sa gaine épithéliale interne.

e, sa gaine épithéliale externe.

pr, bourgeon épithélial au niveau du muscle redresseur du poil *m*.

la dépilation est complète. Nous avons l'habitude de l'activer par des savonnages quotidiens suivis d'une friction douce avec une liqueur faiblement iodée pour assurer l'antisepsie de surface.

Le mécanisme de la chute du cheveu est établi. La papille pileaire est d'une extrême sensibilité; nombre de causes connues ou inconnues suspendent sa fonction créatrice du cheveu. Et toute suspension totale de sa fonction implique la mort et la chute du cheveu. Ainsi est-il fréquent de voir tomber autour d'un

furoncle, par exemple, une couronne de cheveux, qui d'ailleurs repousseront. On dit que les papilles ont subi une *sidération* momentanée. Il est certain que les rayons X produisent une semblable sidération des papilles qu'ils ont touchées. Elles cessent progressivement leur fonction. Les cheveux qu'elles créaient enregistrent cette mort lente, par un effilement progressif de leur partie radiculaire.



FIG. 6. — *Restes de cheveux teigneux* (teigne tondante à petites spores) *expulsés vingt jours après une séance de radiothérapie du cuir chevelu*. Remarquer leur gaine parasitaire encore existante (60 diamètres.)

Quand la papille cesse tout travail, le cheveu cesse d'être (fig. 4). Ce n'est plus qu'un corps étranger; le doigt de gant épidermique qui le contient l'élimine alors peu à peu, en s'effaçant au-dessous de lui. Après un temps, un bourgeon épithélial massué se reforme obliquement à la place du follicule atrophie. Son renflement devient une nouvelle papille sécrétant un nouveau cheveu (fig. 5).

Mais lors même que la repousse du cheveu nouveau suit de très près l'expulsion du cheveu mort, l'un reste, séparé de l'autre, ordinairement, par une épaisseur d'épiderme complet,

interposé. Ainsi peut-il se faire qu'un parasite spécialisé à l'épiderme *corné*, habitant un cheveu mort en expulsion, soit rejeté hors de la peau par un processus physiologique d'élimination, sans que le cheveu nouveau qui pousse au-dessous du cheveu mort soit contaminé. Les cheveux teigneux sont éliminés comme les cheveux sains, par atrophie momentanée totale de leur papille. Eux aussi s'effilent peu à peu, se séparent de leur papille et sont expulsés (fig. 6).

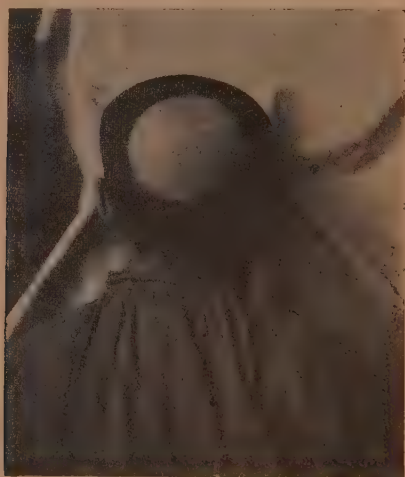


FIG. 7. — Traitement radiothérapique des teignes. Période de déglabration complète 25 jours après l'application de rayons X.

Il ne faudrait pas croire du reste que les rayons X agissent comme parasitocides. Ils ne tuent pas le trichophyton, du moins dans les conditions expérimentales précisées plus haut. Les dernières parcelles de cheveux malades qu'on recueille à la surface de la peau au moment de leur expulsion sont encore infiltrées de parasite vivant. Les cultures pratiquées avec ces débris sont invariablement positives.

On comprend dès lors, au cours de ce traitement, la facilité des réinoculations sur des aires non traitées de la même tête. Quand les cheveux teigneux tombent, ils sont d'admirables porte-graines (fig. 7). Ce fait explique la nécessité d'une antiseptie constante du cuir chevelu depuis l'opération jusqu'à la

période de déglabration constituée. Nous la réalisons par une friction quotidienne de tout le cuir chevelu avec une teinture d'iode étendue de 5 fois son volume d'alcool.

La repousse des cheveux est lente. C'est un inconvénient de la méthode, mais c'est aussi l'une des raisons de son succès. Le dernier débris de cheveu malade est expulsé depuis longtemps quand les cheveux nouveaux apparaissent. Cette repousse devient visible ordinairement au cours de la 7^e semaine après la dépilation, au cours de la 10^e semaine après l'opération. Sa date est un peu variable. Nous ne l'avons jamais vue manquer, mais nous l'avons vue tarder de 12 semaines. Elle est toujours lente; dans les cas normaux, elle est à peu près complète deux mois après qu'elle a commencé.

VI

FAUTES OPÉRATOIRES ET ACCIDENTS

Une série de causes peuvent amener des mécomptes dans l'application de cette méthode; les remarques suivantes en diminueront le nombre.

1^o La plupart des échecs d'autrefois procédaient de l'*insuffisance du temps de pose*. Tant que nous avons fait des séances de 25 minutes ou moins, nous avons 60 et 80 0/0 de dépilations incomplètes; à 30 minutes, 40 0/0 d'insuccès encore. *En somme, le temps de pose ne peut pas être indiqué: c'est celui qu'il faut avec une ampoule donnée, pour qu'elle fournisse une quantité des rayons X égale à 4, 5 unités H de Holtzknecht.*

2^o La distance de 15 centimètres entre le centre de l'ampoule et la tête du patient est une moyenne. Elle pourrait utilement être moindre, mais les rayons obliques étant nuisibles, plus on se rapproche du foyer lumineux, moindre sera le diamètre de l'aire insolée utilement.

3^o Les rayons obliques sont plus nocifs pour l'épiderme et moins dépilants. La tête humaine, surtout la tête petite des enfants, présente une convexité de forte courbure. Quand on l'engage dans un manchon de grand diamètre, les rayons obliques qui viennent frapper le cuir chevelu au bord du cylindre sont presque tangentiels à la peau. Ils provoquent le développement d'une folliculite staphylococcique, sans doute par trau-

matisme de l'épiderme, toujours infecté, du cuir chevelu. On voit alors l'aire alopécique, 20 jours après l'opération, sertie d'une couronne de pustules folliculaires épidermiques, complication bénigne, mais ennuyeuse et évitable.

Pour l'éviter, nous ne nous servons que de manchons ayant 9 centimètres de diamètre au maximum. Enfin, pour éviter toute pullulation de cocci, nous avons pris l'habitude de faire, du 10^e au 30^e jour après l'opération, des applications locales quotidiennes de fleur de soufre, qui est le meilleur topique contre les pustulations folliculaires ¹.

4^o Il faut employer, pour provoquer la dépilation, des rayons X d'une pénétration moyenne; moins pénétrants, ils pourraient être nuisibles à l'épiderme. C'est en employant ceux-ci sans doute que sont survenues les radiodermites et les eschares signalées par tous les auteurs, et dont nous n'avons jamais provoqué l'apparition. Peut-être pourra-t-on dans la suite utiliser les rayons qui marquent 3^o ou 2^o au radiochromomètre, mais ces essais devront être faits avec une extrême prudence.

5^o Il semble qu'une machine qui s'alimente à la même source et marche à la même allure doive fournir le même débit de rayons X. Cela n'est pas. Certains jours le courant subit des déperditions, du fait de la tension électrique de l'atmosphère ou de l'état hygrométrique, provoquant des courts circuits aériens, etc... Enfin une ampoule à mesure qu'elle vieillit et qu'elle s'use, fournit une somme moindre de rayons X dans le temps.

Il faudrait, pour s'en apercevoir, user d'une pastille de Holtzknecht pour chaque séance. On s'apercevrait après 30 ou 40 minutes qu'on n'a produit que 3 unités ou 4 au lieu de 4 1/2, et l'on prolongerait ce jour-là les séances de 10 minutes.

Malheureusement, ces réactifs sont dispendieux, on ne s'en sert pas toujours, cela cause quelques succès partiels, un certain nombre de dépilations incomplètes...

D'ailleurs, il semble que les sujets eux-mêmes diffèrent les

1. Appliquer au pinceau tous les jours une couche du liniment suivant, après avoir agité la bouteille :

Soufre précipité.....	15 grammes.
Alcool à 90.....	15 —
Eau distillée Q. S. pour faire.....	100 —

uns des autres, et que les uns dépilent plus complètement et plus vite que les autres placés dans des conditions identiques. Certains dépilent après une séance de 25 minutes, d'autres très rares dépilent incomplètement après 40 minutes de rayonnement, toutes autres conditions égales.

6° Un accident qui nous a causé plusieurs ennuis est le décentrage de l'ampoule¹. En modifiant la position de tout l'appareil, comme il faut le faire pour chaque nouveau cas, l'ébranlement communiqué à l'ampoule la désaxe. Le diaphragme devenu excentrique projette son ombre sur la peau. On s'en aperçoit à la dépilation 20 jours plus tard.

7° L'immobilité complète du patient est un problème. Rester immobile 40 minutes est difficile pour un adulte, impossible pour un enfant. Que dire des séances multiples que l'on rapproche le plus possible pour ne pas augmenter le temps de traitement?

8° Plus une tête est couverte de points de teigne ou de plaques de teigne, plus son traitement par les rayons X se trouve compliqué. Les très bons cas sont ceux qui ont été pris à temps et ne montrent qu'une ou deux plaques petites. Dans ce cas, autant de plaques, autant d'applications.

9° Où le problème devient grave, c'est quand les points sont tellement nombreux et disséminés, qu'il faut provoquer la dépilation de la tête entière. On ne peut la pratiquer que par taches de 8 à 9 centimètres de diamètre. Il faut s'y prendre à *douze reprises*; en comptant 2 séances journalières, une le matin, une le soir, c'est une semaine de travail. L'expérience, prudemment menée, nous a montré qu'on pourrait faire 5 opérations de 40 minutes sur 5 surfaces différentes de la même tête, l'une après l'autre, sans aucun intervalle de temps, sans même causer à l'enfant un mal de tête. Mais l'immobilité est impossible à obtenir dans ces cas, et alors le résultat final est mauvais.

10° Une autre difficulté vient de ce qu'on ne peut procéder que par des aires rondes, et que, même en les juxtaposant, il reste entre elles des triangles courbes non insolés qui exigent chacun une opération complémentaire. Nous avons fait construire des tubes de cette forme pour faire dépiler à leur tour ces

1. Un nouveau support d'ampoule avec chariot mobile à crémaillère suivant les 3 directions (Drault) remédiera à cet accident.

écoinçons, mais il faut beaucoup de surveillance pour que ces surfaces traitées l'une après l'autre se juxtaposent exactement.

Ces difficultés de pratique font comprendre la possibilité de quelques retards. Sur les bords d'une plaque dépilée coïncidant mal avec la plaque voisine, il demeure une lisière de cheveux sains parmi lesquels une dizaine de cheveux teigneux suffiront pour créer des récidives locales.

Ou bien, pendant le traitement, on s'est abstenu quelques jours des applications antiseptiques de surface, et les cheveux parasites, morts, caducs, vont semer de nouvelles plaques dans des régions jusque-là saines.

Toutes ces raisons font encore, malgré tout, 5 à 10 0/0 d'échecs relatifs, principalement dus à 3 causes.

α. Une dépilation insuffisante sur 1 ou 2 points et qui laisse quelques cheveux malades sans les faire tomber.

β. Un oubli opératoire réservant un îlot de cheveux malades difficiles à voir, et dont on s'aperçoit quand la guérison du reste est obtenue.

γ. Quelques réinoculations en cours de traitement.

Malgré ces cas particuliers qui viennent encore alourdir les statistiques, voici les résultats thérapeutiques que l'on est en droit d'espérer dorénavant de la méthode de traitement que nous venons de décrire.

VII

CONCLUSIONS

Avant le traitement radiothérapique, la moyenne du temps de traitement de la teigne tondante était à l'hôpital Saint-Louis de 18 mois. Partout ailleurs je n'hésite pas à la déclarer plus longue, à moins que les enfants ne fussent considérés comme guéris sans l'être en réalité, chose ordinaire, presque de règle.

Avec les rayons X, le traitement des teignes cryptogamiques (teigne tondante et teigne favéuse) tombe en ce moment à 3 mois. Ce traitement nouveau raccourcira donc la maladie des 5/6 de sa durée.

Si l'on songe que Paris contient endémiquement environ 4,000 teigneux, que l'Assistance publique de Paris en hospitalise environ 650, que son budget des teigneux hospitalisés ou

soignés en ville est annuellement de 450,000 francs environ, enfin que l'Assistance publique, faute de place et d'argent, ne pouvait parvenir à les soigner tous, on pourra mesurer le progrès que la nouvelle thérapeutique va permettre de réaliser.

Ce progrès n'est l'œuvre exclusive de personne, et notre part contributive à sa naissance fut moindre que celle de beaucoup; l'histoire brève du sujet que nous avons esquissée plus haut suffira, j'espère, à ne point laisser de doute sur ce point. Mais il est inévitable, dans des sujets aussi ardemment creusés, que ce ne soit pas toujours ceux qui sèment qui récoltent ¹.

1. Qu'il me soit permis d'exprimer ma reconnaissance à M. Mesureur, directeur général de l'Assistance publique, pour avoir bien voulu donner au laboratoire de l'École Lailler, à l'Hôpital Saint-Louis, les fonds d'étude qui ont fourni les résultats que nous venons d'exposer.

Recherches sur la coagulation du sang.

PAR LES D^{rs} J. BORDET ET O. GENGOU

TROISIÈME MÉMOIRE

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DU PLASMA FLUORÉ

(Travail de l'Institut Pasteur de Bruxelles.)

Parmi les plasmas spontanément incoagulables que l'on peut obtenir, le plasma fluoré est certes l'un des plus intéressants, en raison de ses caractères fort particuliers. Arthus et Pagès ont établi que l'addition, au sang qui sort des vaisseaux, de 3 0/00 environ de fluorure de sodium empêche la coagulation. Jusqu'ici, rien de surprenant : les fluorures solubles précipitent les sels calciques, qui sont indispensables à la production du fibrin-ferment actif. Au premier abord, on serait donc tenté d'assimiler le plasma fluoré au plasma oxalaté, et de réduire le rôle du fluorure, comme celui de l'oxalate, à l'influence insolubilisante exercée sur la chaux.

Mais l'analogie entre le plasma fluoré et le plasma oxalaté ne saurait être acceptée dès qu'on soumet ces liquides à une étude plus approfondie. Arthus et Pagès ont montré en effet que le plasma oxalaté se coagule lorsqu'on lui restitue des sels calciques; au contraire, l'addition au plasma fluoré d'une quantité même forte de sels de chaux solubles ne provoque point sa coagulation : les caractères des deux plasmas ne sont donc nullement concordants; une distinction fort tranchée s'impose. Le pouvoir coagulant des sels de chaux consistant en ce qu'ils permettent la transformation, en fibrin-ferment actif, de la substance mère (proferment), génératrice de ce ferment, on a conclu que le plasma oxalaté contient du proferment, tandis que le plasma fluoré en est dépourvu.

Telle est l'interprétation généralement admise. Mais la con-

clusion ne s'est point bornée là. Certains expérimentateurs ont cherché à expliquer pourquoi le plasma fluoré ne contient pas de proferment; ils ont proposé l'hypothèse suivante : le fluorure sodique est un poison cellulaire; lorsqu'on le mélange au sang qui sort du vaisseau, on tue les cellules et notamment les leucocytes; ceux-ci se trouvent en conséquence dans l'incapacité, soit de sécréter le proferment, soit de le déverser dans le liquide sanguin. D'après cette conception, il faut donc invoquer, pour expliquer le rôle anti-coagulant des fluorures, non seulement l'élimination des sels calciques solubles, mais encore l'altération imprimée aux éléments cellulaires eux-mêmes, dont les manifestations vitales se trouvent suspendues. L'influence qu'exerce le fluorure serait donc, en partie tout au moins, d'ordre biologique¹.

A vrai dire, les expériences que nous allons résumer, et qui concernent le plasma fluoré, ne plaident pas en faveur de cette interprétation. En présence des résultats que nous avons recueillis, nous pensons qu'il n'y a pas lieu de faire intervenir, pour comprendre le rôle du fluorure, l'intoxication des éléments cellulaires. Bien plus, il nous paraît que cette notion primordiale, à savoir que le plasma fluoré ne contiendrait pas de proferment, n'est pas solidement établie; il est fort probable qu'elle est inexacte.

*
* *

Nous avons jugé utile de recourir de préférence, pour faciliter l'étude du plasma fluoré, non pas au sang complet, mais au plasma chloruré sodique de lapin.

Dans notre second mémoire sur la coagulation, récemment publié dans ces *Annales*, nous avons longuement insisté sur la préparation et les propriétés du plasma salé. On l'obtient en recueillant trois parties de sang, au sortir de l'artère, dans une partie de solution de NaCl à 20 0/0; le mélange, salé à 5 0/0, est soumis à une centrifugation prolongée, et l'on décante le plasma limpide surnageant. Ce plasma salé renferme tout ce qui est nécessaire à la coagulation. Il contient notamment du proferment. Seulement, la forte concentration saline s'oppose

1. Quand au fibrinogène, il n'est pas altéré dans le plasma fluoré. Arthus a montré en effet que ce dernier se coagule rapidement quand on l'additionne de fibrin-ferment (sérum).

à la transformation du proferment en ferment actif; cette métamorphose ne s'opère que si l'on abaisse, par addition de 4 volumes d'eau distillée, la teneur en sel jusqu'à 1 0/0 environ. Nous le savons, la production de fibrin-ferment aux dépens de la substance mère exige la présence de sels de chaux, dont le plasma est d'ailleurs suffisamment pourvu; elle est en outre, ainsi que nous l'avons fait voir antérieurement, grandement facilitée par le contact de corps solides mouillables tels que le verre.

Rien de plus simple que d'éprouver le pouvoir anti-coagulant du fluorure sodique en le mélangeant au plasma salé, et de rechercher si ce plasma, ainsi traité, a perdu le pouvoir de se coaguler par addition de la quantité voulue d'eau distillée, même si l'on prend soin de lui restituer, ultérieurement, du chlorure calcique en léger excès. Faisons-le remarquer tout de suite, s'il nous était possible d'obtenir, en partant d'un plasma salé limpide, *privé de cellules*, un plasma fluoré absolument analogue, par tous ses caractères, au plasma classique que l'on prépare en fluorant directement le sang complet au sortir du vaisseau, nous serions en droit d'admettre que la vraie cause du pouvoir anticoagulant du fluorure ne réside pas dans la toxicité qu'il manifeste à l'égard des éléments cellulaires. Bref, nous devons rechercher tout d'abord si le fluorure sodique produit toujours les mêmes effets, soit lorsqu'on le fait agir sur le sang complet qu'on vient d'extraire, soit lorsqu'on l'introduit dans un plasma débarrassé au préalable de ses cellules; si les plasmas fluorés obtenus par ces deux méthodes se montrent complètement identiques, il devient superflu de se préoccuper, pour comprendre le mode d'action du fluorure, des éléments figurés.

Commençons par ajouter à du plasma (salé à 5 0/0), une dose minimales (3 0/00), de fluorure sodique (expérience I). Dans 4 c. c. de plasma salé, introduisons 1 c. c. d'eau distillée renfermant 1,5 0/0 de fluorure. Un quart d'heure plus tard, ajoutons au mélange, pour abaisser suffisamment la concentration saline, 20 c. c. d'eau distillée. La coagulation se produit, mais avec un retard notable. Notons que dans le volume total (plasma salé fluoré + eau distillée), la teneur en fluorure est très peu élevée, car nous avons dilué dans 4 parties d'eau, 1 partie de plasma salé fluoré à 3 0/00.

Donc, le plasma de lapin privé de cellules, fluoré à 3 0/00, puis dilué assez fortement, se coagule. Le sang complet de lapin, fluoré au sortir du vaisseau, se comportera-t-il de même? L'expérience répond par l'affirmative. Si l'on ajoute à 1 volume de sang complet contenant 2 à 3 0/00 (ou même un peu plus) de fluorure, quelques volumes de la solution physiologique de NaCl, la coagulation s'effectue, assez lentement, il est vrai (au bout de quelques heures), mais d'une manière complète¹. Jusqu'ici, point de différence à signaler entre notre plasma salé fluoré et le sang complet également fluoré.

Avant d'aller plus loin, demandons-nous pourquoi le sang fluoré se coagule lorsqu'on le dilue. L'explication est très vraisemblablement la suivante : le fluorure calcique n'est complètement insoluble dans l'eau qu'en présence d'un excès de fluorure sodique; ce fait se constate aisément : mélangeons des solutions à 2 0/0 de chlorure calcique et de fluorure sodique, en proportions telles que ce dernier réactif se trouve en excès, et centrifugeons. Le précipité de CaFl^2 se dépose; décantons le liquide clair surnageant; nous constatons qu'il précipite par BaCl^2 (réactif de Fl) mais non par l'oxalate d'ammoniaque; tout le calcium a donc été insolubilisé. Transportons un peu du dépôt de CaFl^2 dans un large tube contenant de la solution physiologique de NaCl (bien exempte de sels calciques), et centrifugeons encore; nous lavons ainsi le précipité en le débarrassant des traces de NaFl; quand il s'est déposé, aspirons le liquide, remplaçons-le par une nouvelle quantité de solution physiologique, et agitions. On constate que cette solution, séparée de CaFl^2 par une dernière centrifugation, précipite assez abondamment par l'oxalate d'ammoniaque. Additionnée de NaFl concentré, elle donne quelques flocons légers; le fluorure calcique, soustrait par le lavage à l'action de NaFl, s'est donc partiellement redissous. On peut admettre, en conséquence, que lorsqu'on dilue assez fortement du sang fluoré à 2 ou 3 0/00, et qu'on diminue ainsi la concentration de NaFl, on solubilise une trace de la chaux que le fluorure sodique avait précipitée; cette trace suffit à transformer, lentement il est

1. Il est superflu de dire que ce sang complet fluoré reste indéfiniment liquide lorsqu'on ne le dilue pas.

vrai, le proferment en fibrin-ferment actif, et la coagulation apparaît. Si cette interprétation est exacte, on doit prévoir que du sang fluoré à 3 0/00 ne se coagule pas lorsqu'on le dilue dans de la solution physiologique fluorée elle-même à 3 0/00. C'est ce que l'expérience vérifie.

Si le plasma salé, privé de cellules, se comporte comme du sang complet, il doit rester indéfiniment liquide lorsqu'on y introduit une dose de fluorure supérieure à celle qu'on employait dans l'expérience I, où le plasma salé était bien fluoré à 3 0/00, mais était mélangé ensuite à 4 volumes d'eau distillée pure.

Procédons maintenant de manière à ce que la teneur en fluorure du *volume total* (plasma salé + eau distillée) s'élève à 2 ou à 3 0/00. Versons dans quelques tubes 4 c. c. de solution de NaFl à 3 0/0. Ajoutons à chaque tube des quantités d'eau distillée variant de 25 à 50 c. c., puis introduisons partout 4 c. c. de plasma salé à 3 0/0. Aucun des mélanges ne se coagule (leur teneur en fluorure varie de 2 à 3 0/00 environ). On s'assure bien entendu de ce que le plasma salé se coagule normalement (au bout d'une demi-heure environ) lorsqu'on le dilue dans des volumes semblables d'eau distillée ne renfermant pas de fluorure.

Voici donc un premier point acquis. On peut obtenir, aux dépens de plasma salé privé de cellules, un *plasma dilué fluoré* non coagulable. Mais ce plasma dilué possède-t-il les propriétés du plasma fluoré ordinaire, que M. Arthus obtenait par centrifugation du sang complet fluoré à 3 0/00? En d'autres termes, se coagule-t-il par addition de sérum, et d'autre part reste-t-il liquide lorsqu'on y introduit du chlorure calcique en quantité quelconque? Eh bien, l'expérience montre qu'il y a sous ce rapport analogie complète entre le plasma fluoré ordinaire et notre plasma dilué fluoré. Ce dernier se solidifie en quelques instants quand on l'additionne de fibrin-ferment (sérum provenant d'une coagulation normale de plasma salé dilué dans la quantité voulue d'eau distillée). Mais d'autre part le chlorure calcique, quelle qu'en soit la dose, n'en provoque point la coagulation.

En conséquence, nous pouvons conclure, dès à présent, qu'il est inutile d'invoquer l'intoxication des cellules pour expliquer les caractères si particuliers du plasma fluoré, puisque ces pro-

priétés spéciales s'observent tout aussi bien si l'on a soin, avant de fluorer le sang, d'éliminer entièrement les éléments figurés qu'il renfermait. — Une seconde déduction se présente : on n'est pas autorisé à dire, en se fondant sur ce fait que le plasma fluoré ordinaire ne se coagule pas par addition de CaCl_2 , que ce plasma ne contient pas de proferment. En effet, le plasma salé à 5 0/0 renferme sûrement du proferment (voir notre mémoire antérieur); et cependant, lorsqu'il est dilué et fluoré, il reste liquide en présence du sel calcique.

*
* *

On comprend facilement pourquoi le plasma fluoré ne se coagule pas spontanément; le fluorure est en effet un agent décalcifiant, et la chaux, nous le savons, est nécessaire à la transformation du proferment en fibrin-ferment actif. Mais on conçoit moins aisément la raison de l'incoagulabilité de ce plasma (et notamment de notre plasma dilué fluoré qui incontestablement renferme du proferment) en présence d'un excès de sels calciques solubles. — Pour élucider ce point assez obscur, revenons à notre première expérience. Celle-ci nous a montré que du plasma salé, fluoré à 3 0/00 (4 c. c. de plasma salé à 5 0/0 + 1 c. c. de solution de NaFl à 1,5 0/0) se coagule par dilution dans un volume suffisant (20 c. c.) d'eau distillée. Préparons maintenant un mélange fort semblable, contenant les mêmes proportions de solution fluorée, de plasma salé et d'eau distillée, mais dans lequel la plus grande partie du fluorure a été, avant d'être ajoutée au plasma, neutralisée par du chlorure calcique. Versons dans un tube 1 c. c. de la solution de fluorure à 1,5 0/0, et ajoutons 1 c. c. d'eau distillée contenant à peu près 2 0/0 de chlorure calcique. (On s'est assuré au préalable de ce qu'un mélange à volumes égaux de ces deux solutions, mélange dans lequel apparaît un précipité de CaFl_2 , contient un léger excès de NaFl , mais ne renferme plus de chaux à l'état soluble, précipitable par les oxalates alcalins.) Ajoutons ensuite le plasma salé (4 c. c.), puis l'eau distillée (20 c. c.). On s'attendrait évidemment à ce que le mélange ainsi constitué se coagulât, plus vite même que la mixture précédente, car il ne diffère de celle-ci qu'en ce que l'agent anticoagulant, le fluorure soluble, a été presque totalement précipité avant d'entrer en contact avec le plasma. Or,

c'est le contraire qui se produit: ce second mélange se maintient indéfiniment liquide.

Ce résultat assez paradoxal s'expliquerait si le précipité de fluorure calcique, abondant dans le second mélange, possédait lui-même un pouvoir anticoagulant énergique. Telle est d'ailleurs la véritable interprétation, ainsi qu'en fait foi l'expérience suivante:

Mélangions, en parties égales, le fluorure sodique à 1,5 0/0 au chlorure calcique à 2 0/0; accélérons par la centrifugation le dépôt du précipité de CaF_2 . Décantons et versons dans un tube un peu du liquide surnageant limpide, puis agitions le mélange centrifugé pour remettre le précipité en suspension.

Comparons, au point de vue de leur influence sur la coagulation, le liquide limpide décanté (lequel contient un peu de NaF mais point de CaF_2) au liquide trouble dont la constitution chimique est la même, sauf qu'il renferme en outre du CaF_2 insoluble. Versons dans 2 tubes 4 c. c. de plasma salé; à l'un des tubes, A, ajoutons 2 c. c. du liquide clair; à l'autre B, 2 c. c. du liquide trouble; un peu plus tard, introduisons dans les tubes 18 c. c. d'eau distillée. Le mélange A se coagule au bout du temps normal; l'autre se maintient indéfiniment liquide. — Le rôle anticoagulant du précipité apparaît donc avec une parfaite évidence.

On conçoit dès lors pourquoi le sang ou le plasma fluorés à 3 0/00 ne se coagulent point par addition de chlorure calcique, lequel y fait naître un précipité doué d'un pouvoir anticoagulant plus énergique que celui du fluorure soluble lui-même. Mais, objectera-t-on, le sang et le plasma salé qu'on additionne de 2 à 3 0/00 de fluorure sodique contenaient déjà une certaine proportion de chaux; il s'y est donc fait un léger précipité de CaF_2 : pourquoi dès lors ce sang ou ce plasma fluorés peuvent-ils se coaguler (lentement il est vrai) lorsqu'on les dilue fortement dans un liquide non fluoré (solution physiologique ou eau distillée)? Cela tient, en réalité, à ce que le sang n'étant pas très riche en sels calciques, le précipité de CaF_2 qui s'y forme par mélange avec le fluorure sodique n'est guère abondant; au reste une fraction de ce précipité se redissout, nous l'avons vu, grâce à la dilution. Les expériences qui suivent nous montreront que le précipité absorbe les matières qui président à la coagulation.

Mais il faut, pour que cette absorption soit totale, le faire intervenir en dose assez notable.

Absorption des principes actifs par le précipité de fluorure calcique.

— Pour obtenir une émulsion de fluorure calcique bien pur, précipitons une solution de CaCl_2 par un excès de NaFl . Le précipité qui se dépose est soumis à des lavages répétés (suivis de centrifugations et de décantations) dans de l'eau distillée additionnée de 1 0/0 de NaCl . Après une dernière centrifugation, le dépôt, bien débarrassé de NaFl , est délayé dans un certain volume de la solution de NaCl , et le liquide très louche obtenu est étudié au point de vue de son pouvoir anticoagulant.

Il suffit d'ajouter un peu de cette émulsion de CaFl_2 à l'eau distillée dans laquelle on dilue le plasma salé à 5 0/0, pour que la coagulation soit complètement enrayée. C'est bien le précipité lui-même qui agit; la partie liquide de l'émulsion (débarrassée du précipité par centrifugation) ne possède point de pouvoir anticoagulant, ainsi que le démontrait déjà l'expérience citée quelques lignes plus haut, expérience que nous pouvons refaire en employant cette fois du fluorure calcique bien lavé :

Centrifugeons un certain volume de notre émulsion de CaFl_2 dans la solution de NaCl à 1 0/0, et décantons le liquide surnageant limpide. Versons dans 2 tubes, d'une part 3 c. c. de ce liquide surnageant, d'autre part 3 c. c. de l'émulsion trouble non centrifugée. Ajoutons ensuite aux 2 tubes 10 c. c. de plasma dilué, qu'on a préparé quelques instants auparavant en mélangeant 1 volume de plasma salé à 5 0/0 avec 4 volumes d'eau distillée. Ce plasma abandonné à lui-même, sans aucune addition (ou additionné pour 10 c. c., de 3 c. c. de solution de NaCl à 1 0/0) se coagule spontanément au bout d'une demi-heure. Le plasma mis au contact du liquide clair surnageant se coagule au bout du même temps, celui qu'on a mélangé à l'émulsion trouble reste liquide. *Il ne se coagule pas davantage si par une centrifugation prolongée on le débarrasse de toute trace de précipité.* Celui-ci a donc absorbé certains principes indispensables à la coagulation. Est-ce le fibrinogène, est-ce le principe coagulant ?

Le précipité, s'il agit à dose assez forte, *peut enlever au plasma*

4. Le fluorure calcique n'est pas, nous l'avons dit antérieurement, complètement insoluble; aussi, lorsqu'on laisse déposer le précipité contenu dans ce liquide et qu'on additionne d'oxalate la couche supérieure décantée et limpide, il se forme un trouble bien visible d'oxalate calcique.

la totalité de son fibrinogène. Ce plasma ainsi traité, débarrassé ultérieurement du précipité par la centrifugation, ne se coagule plus lorsqu'on l'additionne d'une quantité quelconque de fibrin-ferment très actif (sérum provenant d'une coagulation antérieure et normale de plasma dilué). Bien plus, il ne se trouble plus quand on le chauffe vers 65° , ainsi qu'on le démontre comme suit :

Préparons un certain volume de plasma dilué oxalaté, incoagulable spontanément (7 c. c. de plasma salé à 5 0/0 + 28 c. c. d'eau distillée + 4 c. c. de solution d'oxalate sodique à 1 0/0). Versons dans 2 tubes, d'une part (tube A) 2 c. c. de liquide clair surnageant (provenant de la centrifugation et décantation de notre émulsion de CaFl^2), d'autre part 2 c. c. de cette émulsion trouble (tube B). Ajoutons aux 2 tubes 10 c. c. de plasma dilué oxalaté. Laissons le contact se prolonger quelques heures, puis centrifugeons les 2 mélanges, et décantons les liquides limpides, bien débarrassés désormais de tout précipité. On constate que le liquide provenant du tube A, et qui n'a point été en contact avec le précipité de CaFl^2 , se trouble fortement lorsqu'on le chauffe vers $60-65^{\circ}$; exposé à cette température, le liquide traité par le précipité reste parfaitement transparent. Un second essai montre que le premier liquide se solidifie bientôt par addition de CaCl^2 , lequel ne produit aucune coagulation dans le second; celui-ci résiste de même à l'action du fibrin-ferment.

Mélangions maintenant à du plasma dilué qu'on vient de préparer, une dose d'émulsion de CaFl^2 notablement plus faible que celle mise en œuvre dans l'expérience précédente; nous constatons encore l'absence de coagulation. Mais éliminons le précipité de CaFl^2 par centrifugation, et ajoutons, au plasma limpide décanté, du sérum riche en fibrin-ferment. La coagulation s'effectue, avec une certaine lenteur il est vrai.

La totalité du fibrinogène n'a donc pas été absorbée, la quantité de CaFl^2 employée étant insuffisante. Mais pourquoi dans ces conditions, le plasma ne s'est-il point coagulé spontanément, sans le secours du fibrin-ferment? On doit soupçonner en présence de ce résultat, que le fluorure calcique absorbe le principe coagulant (fibrin-ferment ou proferment) avec plus d'énergie encore qu'il ne fixe le fibrinogène.

Pour démontrer qu'il en est bien ainsi, il suffit de mélanger à de l'émulsion de CaFl^2 , un certain volume de fibrin-ferment

bien actif (serum provenant d'une coagulation antérieure de plasma dilué). Après quelque temps de contact, on centrifuge ; le sérum ainsi débarrassé du précipité a perdu tout pouvoir coagulant. Ajouté à du plasma dilué qu'on vient de préparer, il n'en empêche point la coagulation (laquelle exige une demi-heure environ) mais il ne l'accélère aucunement. Or, le même sérum, non traité par le CaFl^2 , solidifie en quelques instants, nous le savons, le plasma dilué récemment obtenu.

Il résulte de ces expériences que le précipité de CaFl^2 entraîne très facilement, par une sorte de collage, le proferment, le fibrin-ferment, et même, lorsqu'il agit à dose suffisamment élevée, la totalité du fibrinogène. Cette propriété du fluorure calcique explique d'une manière très satisfaisante les caractères si particuliers du sang et du plasma fluorés, obtenus d'abord par M. Arthus. Si le sang fluoré ne se coagule pas spontanément c'est que le fluorure sodique en a précipité la chaux ; s'il se coagule sous l'influence du fibrin-ferment, c'est que le précipité de CaFl^2 qui s'y trouve, et qui résulte de l'action du fluorure alcalin sur la chaux naturelle du sang, est très peu abondant et ne saurait en conséquence, absorber le fibrinogène (ni peut-être même le proferment) d'une manière bien appréciable. S'il ne se coagule point par addition de CaCl^2 , c'est que, comme nous l'avons déjà fait remarquer plus haut, l'introduction de ce sel augmente la teneur du sang fluoré en fluorure calcique insoluble, provoque donc une absorption plus intense des principes actifs, et par conséquent, loin de favoriser la coagulation, tend au contraire à l'enrayer davantage.

* * *

Action anticoagulante de divers précipités. — Le fluorure calcique n'est pas le seul sel insoluble qui jouisse d'un pouvoir anticoagulant ; cette propriété appartient à d'autres précipités, tels que le sulfate ou le carbonate de baryte, l'oxalate calcique, pour ne citer que ceux dont nous avons éprouvé le pouvoir. Tous ces précipités, soigneusement lavés à la solution de NaCl à 1 0/0 et maintenus en suspension dans ce liquide, empêchent la coagulation du plasma dilué. Seulement ils sont nettement moins actifs que le fluorure calcique, notamment au point de vue de l'absorption du fibrinogène, dont ils dépouillent moins facilement

le plasma auquel on les mélange¹. Celui-ci, séparé ensuite (par centrifugation) du précipité qu'on y avait introduit, se montre, en général, apte encore à se coaguler sous l'influence d'une addition de sérum riche en fibrin-ferment.

Mais ces précipités peuvent absorber totalement le fibrin-ferment du sérum et le priver ainsi de son pouvoir coagulant. Par exemple, si l'on mélange à 4 c. c. de sérum (provenant d'une coagulation normale de plasma dilué) 2 c. c. d'une émulsion laiteuse de sulfate de baryte, puis qu'on centrifuge, le liquide décanté ne hâte plus la coagulation du plasma dilué récemment préparé. On peut aussi faire intervenir, comme réactif dénotant la disparition du fibrin-ferment, le plasma oxalaté.

Il faut remarquer cependant que, pour obtenir une absorption totale, il faut employer une assez grande quantité de précipité. Le précipité d'oxalate calcique qui se forme lorsqu'on recalcifie du plasma oxalaté à 1 0/00 n'est pas assez abondant pour entraîner une fraction importante des substances actives. Aussi le plasma oxalaté se coagule-t-il, on le sait, dans ces conditions, l'influence antagoniste du précipité n'étant guère appréciable².

* *

Action agglutinante du sérum sur les précipités. — Il nous reste à dire quelques mots d'un phénomène que nous avons observé au cours de nos recherches sur le pouvoir anticoagulant des précipités insolubles, et qui nous paraissait au début assez énigmatique.

Diluons du plasma salé à 5 0/0 dans la quantité voulue, (4 parties) d'eau distillée. Dès que ce plasma dilué est obtenu, versons-y une certaine quantité d'émulsion de précipité. Ajoutons par exemple 8 gouttes d'émulsion laiteuse assez épaisse de sulfate barytique à 1 c.c. de plasma dilué; dans ces conditions, le précipité ne subit aucun changement, les particules qui le constituent restent dissociées comme elles l'étaient dans l'émulsion; ainsi qu'il a été dit plus haut, la coagulation ne

1. Cependant, en employant de fortes doses d'émulsion épaisse de sulfate barytique, on peut enlever la totalité du fibrinogène. L'influence absorbante du sulfate barytique à l'égard de certaines matières minérales en solution colloïdale a été signalée par Vanino (*Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, 1902).

2. Comme M. Arthus l'a déjà suggéré, elle peut devenir manifeste lorsqu'on recalcifie des plasmas contenant de fortes doses d'oxalate alcalin; dans de pareils cas, la coagulation s'opère difficilement (Arthus).

s'effectue point. D'autre part, dans un second essai, prenons encore du plasma dilué identique au précédent, mais attendons que la coagulation commence à s'y effectuer; dès que les parois du vase se revêtent de coagulum, défibrinons au moyen d'une baguette de verre, jusqu'à ce que toute la fibrine soit extraite; attendons encore quelque temps pour être sûrs que le sérum ainsi obtenu ne se coagule plus, est donc bien débarrassé de sa fibrine. Ajoutons alors à 1 c.c. de sérum, 8 gouttes d'émulsion barytique. Presque instantanément, le précipité s'agglomère en blocs volumineux qui ne se désagrègent point par agitation, se déposent rapidement, le liquide surnageant ne présentant plus aucun trouble.

Du plasma dilué qui se coagule et qu'on défibrine acquiert donc le pouvoir, qu'il ne possédait pas avant la coagulation, d'agglutiner, avec une grande énergie, des précipités inertes, tels que le sulfate barytique, l'oxalate calcique, etc. Cette propriété nouvelle disparaît du sérum assez rapidement, au bout de 2 ou 3 jours, souvent même au bout de 24 heures environ. Le chauffage à 60° (pendant 1/2 heure) l'atténue considérablement ou la fait disparaître; le chauffage à 55°, pendant le même temps, ne l'abolit pas. Chose curieuse, le sérum qu'on a chauffé à 55° (et dont on a détruit ainsi le fibrin-ferment, car ce liquide ainsi traité n'est plus capable de provoquer la coagulation du plasma oxalaté) conserve son pouvoir agglutinant vis-à-vis du précipité, beaucoup plus longtemps que s'il n'avait pas été chauffé.

La coagulation, avec défibrination, du plasma (qu'il s'agisse de plasma normal ou de plasma oxalaté dont on provoque la coagulation par l'addition de sérum) s'accompagne toujours de l'apparition de ce singulier pouvoir agglutinant. C'est le cas même pour du plasma dilué qu'on a déjà mélangé (dès qu'il a été obtenu) à une forte dose de sulfate de baryte, et qui, après élimination du précipité par centrifugation, devient coagulable grâce à l'addition d'une trace de sérum, et est soumis à la défibrination.

Une expérience très simple va nous dévoiler la cause de cette remarquable influence agglutinante qu'exercent sur les précipités, les sérums obtenus par défibrination.

Diluons, suivant les proportions connues, le plasma salé dans

l'eau distillée. Une portion du plasma dilué est versée dans un verre à pied; dès que la coagulation commence à s'y manifester, on défibrine activement et complètement, au moyen d'une baguette de verre; on obtient ainsi le sérum A. L'autre portion est abandonnée à elle-même, sans subir aucune agitation, et se transforme bientôt en caillot compact d'où s'exsude ensuite un sérum B. Si, à des volumes égaux des deux sérums, nous ajoutons même quantité d'émulsion de sulfate barytique, nous constatons une agglomération très énergique du précipité dans le sérum A; dans le sérum B, le précipité ne s'agglutine nullement. Prenons maintenant une certaine quantité de sérum A, qui possède à un haut degré, nous venons de le voir, le pouvoir agglomérant. Versons-y un volume relativement faible de plasma dilué, tout récemment préparé, et n'agitons point le liquide pendant qu'il se coagule; nous trouvons que le sérum qui s'échappe du caillot a perdu entièrement sa propriété agglomérante. D'autre part, conservons pendant un jour ou deux nos deux sérums. Au bout de 24-36 heures (parfois moins), nous observons que le sérum B a gardé toute sa limpidité; dans le sérum A, au contraire, quelques flocons très légers, transparents au point d'être à peine visibles, ont apparus. L'agitation les agrège en un filament de fibrine; en même temps, on constate que le liquide a perdu entièrement son pouvoir agglutinant,

L'interprétation est désormais fort simple. Lorsque nous défibrinons le plasma au moyen d'une baguette de verre, nous ne récoltons pas sur cette baguette la totalité de la fibrine produite; une fraction du fibrinogène modifié par le fibrin ferment échappe à la défibrination, se dissémine dans le plasma, se maintient ainsi à l'état d'équilibre instable, pendant un temps qui peut atteindre un jour ou deux, sans troubler aucunement la limpidité de la liqueur. Si l'on introduit un précipité, l'adhésion moléculaire réciproque intervient, les particules solides et la fibrine à l'état colloïdal s'accrochent et, pour ainsi dire, se coagulent mutuellement. Dans le cas où l'on ne fait pas agir le précipité, les molécules de fibrine exigent un temps souvent fort prolongé pour se condenser sous forme de flocons légers et transparents. Quand cette condensation s'est opérée, quand, en d'autres termes, il n'existe plus de fibrine disséminée dans le sérum, celui-ci se montre désormais privé de sa propriété aggro-

mérante. Mais si l'on abandonne à lui-même, sans l'agiter, le plasma qui se coagule, le caillot gélatineux que la défibrination ne vient point déchirer englobe et retient, par un phénomène de collage, la totalité de la fibrine;; aucune fraction de celle-ci ne se retrouve dès lors dans le sérum. Aussi n'observe-t-on plus, dans ces conditions, l'apparition ultérieure de flocons; à aucun moment, le sérum ainsi préparé ne jouit du pouvoir agglutinant.

On conçoit également pourquoi le sérum obtenu par défibrination conserve mieux son pouvoir agglomérant lorsqu'on le chauffe à 55°. On supprime ainsi le fibrin-ferment, c'est-à-dire une influence très favorable à la condensation en flocons, des molécules disséminées de fibrine. Celles-ci peuvent donc se maintenir plus longtemps éparses, dispersées dans la liqueur, et provoquent le collage des particules solides avec lesquelles on les met en contact.

On admet que lors de la coagulation, le poids de la fibrine solide formée est nettement inférieur à celui du fibrinogène que le plasma contenait à l'origine; on en conclut que la transformation en fibrine n'est pas l'unique modification que subit le fibrinogène. Il ne sera sans doute pas inutile, pour ceux qui désireraient reprendre cette question de la métamorphose du fibrinogène en fibrine, de savoir qu'on ne récolte pas nécessairement, en défibrinant avec une baguette un plasma qui se coagule, la quantité totale de fibrine réellement engendrée.

*
* *

CONCLUSIONS

1° Pour expliquer les propriétés particulières du sang ou du plasma fluorés, il n'y a pas lieu de faire intervenir l'influence toxique que le fluorure alcalin peut exercer sur les cellules sanguines;

2° Il n'est point démontré que le plasma fluoré ne contient pas de proferment. S'il ne se coagule pas spontanément, c'est parce que les fluorures alcalins sont des agents décalcifiants. Mais c'est à cause de la production de fluorure calcique, et non pas en raison de l'absence de proferment, que le plasma fluoré ne se coagule pas par addition d'un sel soluble de calcium. Un plasma débarrassé au préalable de ses éléments cellulaires,

fluoré ensuite, et qui contient sûrement du proferment, ne se coagule pas quand on l'additionne de chlorure calcique;

3° On ne peut, en conséquence, invoquer les caractères du plasma fluoré en faveur de cette thèse, que les leucocytes contiennent normalement le proferment, et que l'intoxication de ces éléments les empêche de mettre cette substance en liberté dans le liquide ambiant;

4° Le fluorure calcique, comme d'autres précipités insolubles capables également d'empêcher la coagulation, absorbe le fibrin-ferment. Employé à dose suffisante, le précipité de CaF_2 peut fixer en outre la totalité du fibrinogène présent dans le plasma. — Les autres précipités étudiés, et notamment le sulfate ou carbonate barytique et l'oxalate calcique, ne manifestent qu'à un degré plus faible ce pouvoir fixateur à l'égard du fibrinogène;

5° Quand on défibrine du plasma dilué en voie de coagulation, une fraction de la fibrine produite n'est pas récoltée, se maintient longtemps à l'état disséminé dans le liquide. Cette fibrine, qui passe inaperçue, peut se coller sur les particules de divers précipités et les agglomérer de la sorte avec beaucoup d'énergie.

DE LA VALEUR THÉRAPEUTIQUE

DES

injections de Sérum dans la diphtérie

SUIVANT LES DOSES ET LA VOIE DE PÉNÉTRATION

PAR LE D^r LOUIS CRUVEILHIER

Actuellement, les cliniciens considèrent comme un devoir de recourir au sérum dans les cas de diphtérie. — Mais, si l'accord est fait quant à l'opportunité de la sérothérapie antidiphtérique, on ne s'entend pas encore au sujet de la *dose de sérum* à employer et sur l'avantage qu'il peut y avoir à *répéter les injections*.

Le choix de la *voie de pénétration* de l'antitoxine a donné enfin lieu à des divergences d'opinion.

Il nous a donc semblé qu'il serait utile de demander à des expériences comparatives la solution de ces problèmes.

Toutes nos expériences ont été faites sur le même animal, le cobaye, et, constamment, nous nous sommes servis de sujets neufs.

Tour à tour et comparativement, nous avons employé le microbe lui-même, puis la toxine diphtérique.

I

RÉSULTATS OBTENUS APRÈS INOCULATION DU MICROBE

Le microbe auquel nous avons eu recours dans notre première série d'expériences est le bacille diphtérique n° 261, que nous devons à l'obligeance de M. le docteur Momont.

Nous avons employé d'abord desensemencements en bouillon additionné de peptone Chapoteaut, puis des cultures sur gélose. Dans l'un et l'autre cas nos animaux témoins sont morts entre 36 et 48 heures, et présentaient à l'autopsie les lésions caractéristiques de la diphtérie.

a) *Injections intra-cérébrales comparées aux injections sous-*

cutanées de 1/10 de c. c. — On a insisté, à propos du tétanos, sur l'importance qu'il y a à mettre le sérum « au bon endroit ». Il était intéressant de rechercher si, dans la diphtérie comme dans le tétanos le bon endroit était le cerveau.

Nous avons donc injecté à un premier lot de cobayes, inoculés au préalable de la diphtérie, 1/10 de c. c. de sérum sous la peau, et comparativement nous avons fait pénétrer la même dose d'antitoxine dans le cerveau d'un second lot d'animaux de même espèce.

Ces expériences, qui ont porté sur de nombreux sujets, tous approximativement de même poids, nous ont montré que, dans la diphtérie comme au cours du tétanos, « l'injection intra-cérébrale augmente la période d'intervention efficace ». Ainsi, on peut, avec la même quantité de sérum, prévenir la mort par une injection intra-cérébrale alors que l'injection sous-cutanée reste sans résultat.

Le gain obtenu par les injections intracérébrales au cours de la diphtérie n'a toutefois rien de comparable avec celui qu'on observe dans le tétanos. La voie cérébrale ne nous a jamais, en effet, permis de gagner sur la voie sous-cutanée plus de 4 heures avec la même dose de sérum (1/10 de c. c.). D'autres fois, le gain n'a même été que de 2 heures. Le temps utile des injections de sérum s'est trouvé ainsi reporté de 10 heures à 14 heures, ou tout au moins à 12 heures.

Ces résultats nous ont prouvé que si, comme l'ont montré MM. Roux et Borrel, la toxine diphtérique a pour le système nerveux une grande affinité, il n'en est pas de même de l'antitoxine.

b) *Injectons sous-cutanées massives comparées aux injections intracérébrales.* — En présence d'une intoxication sévère, comme c'est le cas dans nos expériences où les cobayes meurent en moins de 48 heures, il nous a paru intéressant de rechercher s'il serait possible d'arriver à balancer la valeur des injections intracérébrales par des injections *sous-cutanées massives*, dont on a maintes fois constaté l'efficacité en clinique. Comparativement à des injections intracérébrales de 1/10 de c. c., nous avons donc injecté à d'autres cobayes, sous la peau, 1 c. c. de sérum. Cette dose équivaut, pour un animal de

500 grammes à 20 c. c. pour un enfant pesant 10 kilogrammes, c'est-à-dire âgé de moins de 18 mois.

Nous avons alors constaté que le gain obtenu par les injections intra-cérébrales sur les injections sous-cutanées massives était d'ordinaire seulement de 2 heures, et exceptionnellement de 4 heures. Ainsi le temps utile des injections sous-cutanées est reporté le plus souvent à 12 heures.

Dans de nouvelles expériences, nous avons cherché s'il était possible d'arriver à de meilleurs résultats en augmentant la dose d'antitoxine, et nous avons injecté sous la peau de nouveaux sujets 2 c. c., 4 c. c., 6 c. c. et jusqu'à 10 c. c. de sérum en une seule fois.

Deux de nos animaux qui avaient reçu 10 c. c. d'antitoxine 12 heures après l'inoculation sont morts.

Pour les autres, notre intervention a encore été utile 12 heures après l'inoculation, mais, ce laps de temps écoulé, nous n'avons pu sauver aucun de nos cobayes.

Le dose de 1 c. c. qui, dans les conditions où nous avons opéré, correspond aux quantités de sérum prescrites au congrès de Budapest de 1894, si elle est nécessaire, est donc aussi suffisante.

c) *Injections sous cutanées et intra-cérébrales répétées.* — Les cliniciens ont insisté sur l'importance qu'il y a d'injecter d'emblée une forte dose de sérum, mais ils ont aussi éprouvé, dans les cas graves, les bons effets de la répétition de ces injections.

Nous avons donc recherché tour à tour si, par la répétition des interventions sous-cutanées et intra-cérébrales, on obtiendrait de meilleurs résultats que par les injections sous-cutanées massives. Nous avons renouvelé nos injections sous-cutanées au bout de 6 heures et de 18 heures, et nous avons constaté que dans ces conditions on peut encore intervenir avec efficacité, constamment 12 heures après l'inoculation.

Les injections intra-cérébrales ne donnent donc plus qu'un gain de 2 heures et parfois, même, elles n'ont pas de meilleur effet que les injections sous-cutanées.

Par la répétition des interventions dans le cerveau au bout de 1/2 heure, 1 heure, 1 h. 1/2, 2 heures et 3 heures nous n'avons pas obtenu de meilleurs résultats que par une seule injection intra-cérébrale dans 4 nouveaux essais.

d) *Injectons intraveineuses comparées aux injections intra-cérébrales et sous-cutanées.* — Les bons effets obtenus au cours des dernières épidémies de peste par la sérothérapie intraveineuse nous ont amenés à rechercher si expérimentalement, dans la diphtérie, la voie intraveineuse ne présentait pas un avantage sur les voies intra-cérébrale et sous-cutanée, ainsi que semblaient déjà le prouver les observations cliniques de L. Cairns de Glasgow (1902) et celles de Goncour de Bordeaux (1903).

Dans nos expériences, les injections intraveineuses de 1 c. c. nous ont fait obtenir constamment un gain de 6 heures sur les injections sous cutanées de 1/10 de c. c., et un gain de 4 heures sur les injections massives et répétées, pratiquées sous la peau.

Nous avons constaté en outre qu'on peut encore recourir utilement à la voie intraveineuse à une phase de la maladie où depuis 4 heures les injections intracérébrales restent le plus souvent sans résultat. Pour faire pénétrer facilement l'antitoxine dans les veines de nos cobayes, nous avons poussé nos injections dans la veine jugulaire, qu'on aperçoit facilement sur le côté, après une incision verticale et médiane des plans superficiels du cou.

II

RÉSULTATS OBTENUS APRÈS INJECTION DE TOXINE

Dans une seconde série d'expériences nos cobayes ont été inoculés avec la toxine diphtérique du 8. XII.02, qui nous a été fournie en quantité suffisante pour toutes nos interventions par M. le docteur Martin, que nous remercions de son obligeance. Après divers essais, nous nous sommes arrêtés à la dilution à 1/200. Nous en avons injecté 1 c. c. à nos cobayes dont les témoins sont morts entre 72 et 96 heures,

a) *Injectons intra-cérébrales comparées aux injections sous-cutanées de 1/10 de c. c.* — Dans ces conditions, avec une même dose d'antitoxine (1/10 de c. c.), nous avons pu par la voie intra-cérébrale sauver nos animaux 2 heures après que les injections sous-cutanées avaient cessé d'être efficaces.

b) *Injections intraveineuses comparées aux injections intra-cérébrales et sous-cutanées.* — Comme dans notre première série d'expériences, les injections intraveineuses nous ont donné un gain constant sur tous les autres modes de pénétration de l'antitoxine. Ce gain a été le plus souvent de 2 heures, mais quelquefois de 4 heures sur les injections sous-cutanées.

La voie veineuse nous a permis dans tous les cas d'intervenir 4 heures plus tard que la voie intracérébrale.

c) *Injections sous cutanées massives comparées aux injections intra-cérébrales.* — Sur un autre lot de cobayes nous avons éprouvé l'importance des doses massives qui nous a semblé plus considérable encore pour lutter contre la toxine que pour s'opposer au microbe.

Dans la moitié de nos essais en effet, nous avons pu gagner encore 2 heures par la voie intra-cérébrale, mais dans les autres cas le résultat des 2 modes d'injection s'est trouvé en tous points comparable.

Après injection de toxine, comme à la suite d'inoculation du microbe diphtérique, dans nos interventions, la dose de 1 c. c. de sérum a été nécessaire mais aussi suffisante pour obtenir des injections sous-cutanées d'antitoxine leur maximum d'effet utile.

d) *Injections sous-cutanées et intra-cérébrales répétées.* — La répétition des interventions a rendu encore plus manifeste l'avantage des injections sous cutanées massives, car alors le gain de ces dernières sur les injections intra-cérébrales a été le plus ordinairement de quatre heures.

Par la répétition des injections intra-cérébrales, nous avons obtenu de moins bons résultats que par une seule injection.

III

En résumé, dans les conditions où nous avons opéré :

a) Nous avons pu intervenir utilement 10 heures après l'inoculation de culture diphtérique par une seule injection de 1/10 de c. c. de sérum sous la peau.

b) Le temps utile de nos interventions a été reporté à 12 heures le plus souvent par l'injection de doses massives. Ce résultat a

été obtenu constamment par la répétition des interventions.

c) 12 heures après l'introduction du microbe, et parfois même 14 heures après nous avons pu agir utilement par la voie intracérébrale.

d) Les injections intraveineuses sont demeurées efficaces dans la majorité des cas 16 heures après l'inoculation.

a) Nous avons pu intervenir utilement par la voie sous-cutanée en employant 1/10 de c. c. de sérum, 8 heures après l'injection de toxine.

b) Grâce aux doses massives, ce temps utile s'est trouvé reporté de 8 à 12 heures dans la majorité des cas. La répétition des interventions nous a permis d'obtenir constamment ce résultat.

c) Les injections intracérébrales se sont montrées inférieures aux injections sous-cutanées massives ou répétées puisqu'elles ne nous ont laissé intervenir utilement que 10 heures après la pénétration de la toxine. La répétition de ces injections ne nous a donné aucun gain.

d) La voie intraveineuse constamment nous a permis d'intervenir 2 heures après que tous les autres modes d'injection avaient cessé d'être efficaces.

IV

De nos expériences nous pouvons conclure que :

1° Au cours de la diphtérie comme dans le tétanos, « il y a un temps après lequel l'antitoxine ne peut rien, quelle que soit la façon dont elle est employée » ;

2° Dans les cas de diphtérie provoquée que nous avons observés, il n'a pas été indifférent, mais utile et nécessaire, d'injecter d'emblée une dose massive de sérum.

3° On doit répéter cette injection tout au moins dans les cas de diphtérie grave, tels que ceux sur lesquels nous avons expérimenté ;

4° Les injections intracérébrales nous ont permis d'intervenir presque toujours un certain temps après que les injections sous-cutanées avaient cessé d'être efficaces.

5° La voie veineuse, qui nous a fait obtenir un gain constant sur tous les autres modes de pénétration de l'antitoxine, est dans la diphtérie, comme au cours de la peste, « le bon endroit » pour l'antitoxine. Elle semble lui faire produire un maximum d'effet utile et constitue ainsi une ressource thérapeutique précieuse.

Dans les tableaux ci-joints, on trouvera, dans les premières colonnes, le nombre des heures écoulées entre le moment de l'inoculation ou celui de l'injection de toxine et celui de l'injection du sérum, dans chacune des expériences signalées par leur n° d'ordre dans les colonnes suivantes. Dans le premier tableau l'inoculation a été faite au cobaye avec 1/4 de culture sur gélose dans un tube. On a ensuite fait des injections de sérum aux doses et dans les conditions indiquées en tête de la colonne. Le nombre d'animaux employés et leur sort sont indiqués ensuite; 6S veut dire, 6 survivants sur 6 à la suite du traitement; 3S + 3M signifie 3 survivants et 3 morts. Chaque expérience compte en outre des témoins qui mouraient d'ordinaire avant les traités, en 36-48 heures dans le premier tableau, en 72-96 heures dans le second.

MOYENNE DES EXPÉRIENCES APRÈS INOCULATION DE CULTURE DIPHTÉRIQUE

Delais du sérum. 2 heures.	EXP. 1 A 9 0 ^{es} , 1 s. la peau	EXP. 14 A 19 1 ^{er} s. la peau	EXP. 10 A 13 2, 4, 6, 10 ^{es} peau	EXP. 20 A 23 3 f. 1 ^{er} peau	EXP. 1 A 9 0 ^{es} , 1 cerveau	EXP. 24 A 27 3 f. 0 ^{es} , 1 cerveau	EXP. 28 A 33 1 ^{er} veine jug.
4	6 s	6 s	4 s	4 s	5 s	4 s	6 s
6	6 s	6 s	4 s	4 s	3 s	4 s	6 s
8	6 s	6 s	4 s	4 s	3 s	4 s	6 s
10	6 s	6 s	4 s	4 s	3 s	4 s	6 s
12	6 m	3 s + 3 m	2 s + 2 m	4 s	5 s	4 s	6 s
14	6 m	6 m	4 m	4 m	2 s + 3 m	2 s + 2 m	6 s
16	6 m	6 m	4 m	4 m	3 m	4 m	6 m
18	6 m	6 m	4 m	4 m	5 m	4 m	6 m
20	6 m	6 m	4 m	4 m	5 m	4 m	6 m

MOYENNE DES EXPÉRIENCES APRÈS INJECTION DE 1/200 DE TOXINE DIPHTÉRIQUE

Delais du sérum. 2 heures.	EXP. 34 A 36 1 ^{er} s. peau	EXP. 37 A 39 1 ^{er} s. peau	EXP. 40 A 42 ET 50 3 et 10 ^{es} s. peau	EXP. 34 A 36 3 f. 1 ^{er} s. peau	EXP. 40 A 42 1 ^{er} , 1 d. cerveau	EXP. 47 A 49 3 f. 0 ^{es} , 1 cerveau	EXP. 43 A 45 1 ^{er} veine jug.
4	3 s	3 s	4 s	3 s	3 s	3 s	4 s
6	3 s	3 s	4 s	3 s	3 s	3 s	4 s
8	3 s	3 s	4 s	3 s	3 s	3 s	4 s
10	3 m	3 s	4 s	3 s	3 s	1 s + 2 m	4 s
12	3 m	2 s + 1 m	2 s + 2 m	3 s	3 m	3 m	4 s
14	3 m	3 m	4 m	3 m	3 m	3 m	4 s
16	3 m	3 m	4 m	3 m	3 m	3 m	4 m
18	3 m	3 m	4 m	3 m	3 m	3 m	4 m
20	3 m	3 m	4 m	3 m	3 m	3 m	4 m

Le Gérant : G. MASSON.